

02 SEP 2004

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003年9月12日 (12.09.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/074476 A1(51) 国際特許分類: C07C 257/18, C07D
241/08, A61K 31/155, 31/197, 31/198, 31/495, 31/445,
31/551, A61P 31/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/02506

(22) 国際出願日: 2003年3月4日 (04.03.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

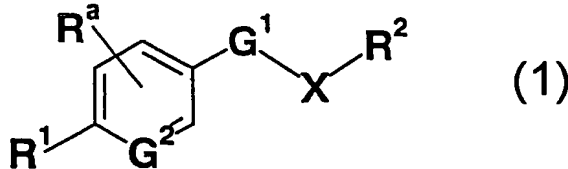
(30) 優先権データ:
特願2002-60618 2002年3月6日 (06.03.2002) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)
[JP/JP]; 〒160-0023 東京都新宿区西新宿3丁目2-5
Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 林 一也
(HAYASHI, Kazuya) [JP/JP]; 〒937-0851 富山県魚津市
住吉2764番地の4 Toyama (JP). 尾島 克二 (OJIMA, Kat-
suji) [JP/JP]; 〒939-8094 富山県富山市大泉本町
2-1-2 2 Toyama (JP). 堀 耕造 (HORI, Kozo) [JP/JP];
〒939-0351 富山県射水郡小杉町戸破2634-2
Toyama (JP). 奥城 法之 (OKUJO, Hiroyuki) [JP/JP]; 〒
596-0831 大阪府岸和田市畑町410-30 Osaka
(JP). 満山 順一 (MITSUYAMA, Junichi) [JP/JP]; 〒930-0388 富山県中新川郡上市町久金新126-33
Toyama (JP). 国谷 和人 (KUNITANI, Kazuto) [JP/JP];
〒939-0341 富山県射水郡小杉町三ヶ2731番
地の1 Toyama (JP). 藤堂 恵介 (TOHDO, Keisuke)
[JP/JP]; 〒939-8002 富山県富山市公文名1番地の
16 Toyama (JP).(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: NOVEL ARYLAMIDINE DERIVATIVE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: 新規なアリアルアミジン誘導体またはその塩



the derivative. The derivative or salt has excellent antifungal activity and is highly safe. It is hence useful as a fungicide with satisfactory behavior in the body.

(57) Abstract: An arylamidine derivative represented by the general formula (1) (wherein X means optionally substituted lower alkylene or alkenylene; G¹ means oxygen, sulfur, or imino; G² means carbon or nitrogen; R^a means at least one member selected among hydrogen, halogeno, and optionally substituted alkyl, cycloalkyl, and alkoxy; R¹ means optionally protected or substituted amidino; and R² means substituted amino, substituted cyclic amino, etc.) or a salt of

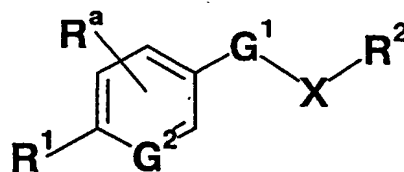
[続葉有]

WO 03/074476 A1



(57) 要約:

一般式



「式中、Xは、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を；
G¹は、酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を；G²は、炭素原子または窒素原子
を；R^aは、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよいアルキル、
シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を；R¹は、保護
または置換されていてもよいアミノ基を；R²は、置換アミノまたは置換環状
アミノ基などを意味する。」で表されるアリールアミジン誘導体またはその塩は、
優れた抗真菌作用を有し、さらに高い安全性を有し、体内動態のよい抗真菌剤と
して有用である。

明細書

新規なアリールアミジン誘導体またはその塩

技術分野

本発明は、抗真菌活性を有する新規なアリールアミジン誘導体またはその塩に
5 関する。また、それらを有効成分とする抗真菌剤に関する。

技術背景

侵襲性カンジダ症などの重篤な深在性真菌症は、しばしば致死性疾患となる。
本来、カンジダなどの真菌に対する宿主生体側の主要な防御機構は、好中球による非特異免疫によると考えられており、この防御機構が正常に機能している場合
10 には真菌に感染する危険性は少ない。しかしながら、近年、この生体の免疫機能の低下をもたらす悪性腫瘍（特に、急性白血病、悪性リンパ腫などの造血器系悪性腫瘍）およびエイズなどの基礎疾患を有する患者数の増加、制癌剤・免疫抑制剤などの繁用、抗菌抗生物質・ステロイドホルモンの多用、長期にわたる中心静脈栄養および静脈カテーテルの使用などにより深在性真菌症に罹患する危険が増
15 大している（臨床と微生物、第 17 巻、第 265 頁、1990 年）。

このような深在性真菌症の治療を適用とした薬剤は、抗菌剤と比較してはるかに少なく、アムホテリシン B、フルシトシン、ミコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾールおよびミカファンギンの 6 種類にすぎない。

アムホテリシン B は、真菌に対する殺菌作用が非常に強い反面、腎毒性などの
20 強い副作用の問題があり、臨床使用には制約がある。また、フルシトシンは連用により早期に耐性化するなどの問題があるため、現在では単独で使用されることは希である。ミカファンギンはクリプトコッカス属に対する活性が弱い。その他の薬剤は、その構造的な特徴から、いずれもアゾール系抗真菌剤と総称され、その真菌に対する殺菌作用は、アムホテリシン B のそれに比べて一般に劣る傾向にあるが、有効性と安全性の兼ね合いから、現在、最も多用されている（臨床と微生物、第 21 巻、第 277 頁、1994 年）。
25

現在、フルコナゾールの反復投与を受けたエイズ患者の口腔咽頭カンジダ症病巣からフルコナゾール耐性カンジダ・アルビカンス（*C.albicans*）が 30% 以上と高頻度に検出されるようになり、しかも耐性株の多くはイトラコナゾールおよび

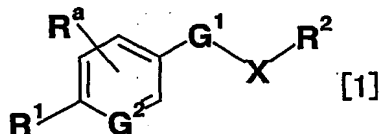
そのほかのアゾール系薬剤にも交叉耐性を示す。さらに慢性粘膜皮膚カンジダ症または深在性カンジダ症を発症した非エイズ患者についても耐性株の分離が報告されている（臨床と微生物、第28巻、第57頁、2001年）。

- 5 このようにごく少数に限られる薬剤のいずれかに耐性の問題が起こるならば、増加の一途を辿っている深在性真菌症患者のマネジメントに深刻な影響を与えることは必至である（臨床と微生物、第28巻、第51頁、2001年）。

そのため、既存の薬剤とは作用機作が異なり、アゾール系薬剤の耐性真菌にも効果があり、副作用が少ない抗真菌剤が強く望まれている。

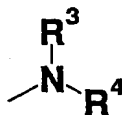
発明の開示

- 10 このような状況下において、本発明者らは、鋭意検討を行った結果、アリール環にアミノ基を導入した一般式〔1〕

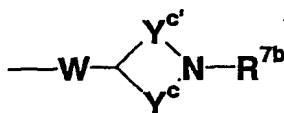


- 「式中、Xは、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を；
 15 G¹は、酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を；G²は、炭素原子または窒素原子を；R^aは、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を；R¹は、保護または置換されていてもよいアミノ基を；R²は、

(1) 式

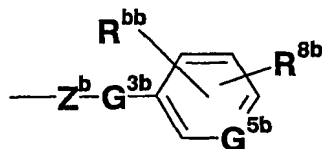


- 20 「式中、R³は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいシクロアルキルもしくはアルケニル基または式



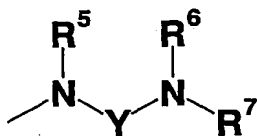
「式中、Wは、置換されていてもよい低級アルキレン基または結合手を；Y^cは、

置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； $Y^{c'}$ は、置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキレン基を； R^{7b} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル基または式

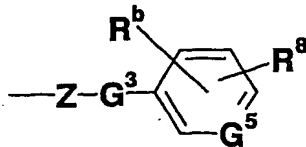


- 5 「式中、 Z^b は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を； G^{3b} は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基または結合手を； G^{5b} は、炭素原子または窒素原子を； R^{bb} は、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を； R^{8b} は、 G^{3b} の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合する保護または置換
- 10 されていてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」を； R^4 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」、

(2) 式



- 15 「式中、 Y は、置換されていてもよい C_{2-6} 低級アルキレンまたは C_{3-6} アルケニレン基を； R^5 および R^6 は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を； R^7 は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル基または式

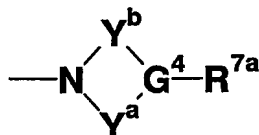


20

「式中、 Z は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を； G^3 は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基または結合手を； G^5 は、炭素原子または窒素原子を； R^b は、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよいア

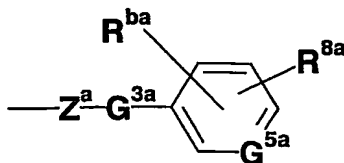
ルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を； R^8 は、 G^3 の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合する保護または置換されていてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」、または、

(3) 式



5

- 「式中、 Y^a は、置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Y^b は、置換されていてもよい C_{1-4} 低級アルキレン基を； G^4 は、炭素原子または窒素原子を； R^{7a} は、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、スルホ基、ホスホリル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいヒドロキシカルバモイル基、保護されていてもよいアミノスルホニル基、保護されていてもよい環状アミノ基、保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、アミジノフェニルアリアルオキシ基、アリアルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルアミノスルホニル基、カルボキシル低級アルケニル基、ヒドロキシ複素環式基、低級アルキル複素環式基、低級アルコキシ低級アルコキシ基および低級アルコキシイミノ基から選ばれる1つ以上の基で置換されているアルキル基、置換されていてもよいフェニル、シクロアルキルもしくはアルケニル基または式
- 10
- 15
- 20



「式中、 Z^a は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を； G^{3a} は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基または結合手を； G^{5a} は、炭素原子または窒素原子を； R^{ba} は、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよ

いアルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を；
R^{8a}は、G^{3a}の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合する保護または置換
されていてもよいアミノ基を示す。」を示す。」で表されるアリールアミン誘
導体またはその塩（ただし、G¹がイミノ基の場合、Xは、置換されていてもよ
いC₃₋₆低級アルキレン基または置換されていてもよいアルケニレン基を意味す
5 る）が優れた抗真菌活性を有することを見出し、本発明を完成した。

また、これらの化合物またはその塩は、高い安全性を有し、優れた体内動態を
示すことから優れた抗真菌剤として有用である。

以下、本発明化合物について詳述する。

- 10 本明細書において、特にことわらない限り、ハロゲン原子とは、フッ素原子、
塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子を；アルキル基とは、たとえば、メチル、
エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、
tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチルな
どの直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁₋₁₂アルキル基を；低級アルキル基とは、た
15 とえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチ
ル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびイソペンチルなどの直鎖状もし
くは分枝鎖状のC₁₋₆アルキル基を；ハロゲン低級アルキル基とは、たとえば、
フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジクロロメチル、トリフルオロ
メチル、トリクロロメチル、クロロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル
20 およびクロロプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のハロゲン-C₁₋₆アルキ
ル基を；低級アルコキシ低級アルキル基とは、たとえば、メトキシメチル、エト
キシメチル、*n*-プロポキシメチル、メトキシエチルおよびエトキシエチルなど
の直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁₋₆アルコキシ-C₁₋₆アルキル基を；ヒドロキ
シ低級アルキル基とは、たとえば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルおよび
25 ヒドロキシプロピルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のヒドロキシ-C₁₋₆アルキ
ル基を；アミノ低級アルキル基とは、たとえば、アミノメチル、アミノエチルお
よびアミノプロピルなどの直鎖状または分枝鎖状のアミノ-C₁₋₆アルキル基
を；カルボシキル低級アルキル基とは、たとえば、カルボシキル基で置換されて
いる直鎖状および分枝鎖状のC₁₋₆アルキル基を；アルケニル基とは、たとえば、

- ビニル、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{2-12} アルケニル基を；低級アルケニル基とは、たとえば、ビニル、アリル、プロベニル、イソプロベニル、ブテニル、イソブテニルおよびペンテニルなどの直鎖状および分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を；シクロアルキル基とは、たとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルなどの C_{3-7} シクロアルキル基を；低級アルキレン基とは、たとえば、メチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、アミレンおよびヘキシレンなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキレン基を；アルケニレン基とは、たとえば、ビニレン、プロベニレン、2-ブテニレン、1-ブテニレンおよびイソプロベニレンなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{2-6} アルケニレン基を；アリール基とは、たとえば、フェニル、トリルおよびナフチルなどの基を；アルアルキル基とは、たとえば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、フェネチル、4-メチルベンジルおよびナフチルメチルなどのアル C_{1-12} アルキル基を；アリールオキシ基とは、たとえば、フェノキシおよびナフトキシなどの基を；アリールオキシカルボニル基とは、たとえば、フェノキシカルボニルおよびナフトキシカルボニルなどの基を；アミジノフェニルアリールオキシ基とは、たとえば、4-(4-アミジノフェニル)フェニルオキシ、4-(4-アミジノフェニル)-2-フルオローフェニルオキシおよび4-(3-アミジノフェニル)フェニルオキシなどのアミジノフェニル基で置換されたアリールオキシ基を；アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-12} アルコキシ基を；低級アルコキシ基とは、たとえば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびイソペンチルオキシなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ基を；低級アルコキシカルボニル基とは、たとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよび *n*-プロポキシカルボニルなどの直鎖状もしくは

- は分枝鎖状の C_{1-6} アルキルオキシカルボニル基を；低級アルコキシカルボニル
低級アルキル基とは、たとえば、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボ
ニルメチル、 n -プロポキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルおよび
エトキシカルボニルエチルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシカ
5 ルボニル- C_{1-6} アルキル基を；低級アルコキシイミノ基とは、たとえば、メト
キシイミノおよびエトキシイミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコ
キシイミノ基を；低級アルキルアミノ基とは、たとえば、メチルアミノ、エチル
アミノ、イソプロピルアミノ、 n -プロピルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチル
アミノおよびメチルエチルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のモノまたはジ
10 - C_{1-6} アルキルアミノ基を；低級アルキルアミノ低級アルキル基とは、たとえ
ば、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、エチルアミノメチル、メチルア
ミノプロピル、イソプロピルアミノエチル、 n -プロピルアミノエチル、ジメチ
ルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジエチルアミノエチルおよびジメチル
アミノプロピルなどのモノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル基
15 を；低級アルキリデン基とは、たとえば、メチレン、エチリデン、プロピリデン
およびイソプロピリデンなどの C_{1-6} アルキリデン基を；含窒素複素環式基とは、
たとえば、ピロリル、ピロリジニル、ピペリジル、ピペラジニル、イミダゾリル、
ピラゾリル、ピリジル、テトラヒドロピリジル、ピリミジニル、モルホリニル、
チオモルホリニル、キノリル、キノリジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラ
20 ヒドロイソキノリニル、キヌクリジニル、キナゾリル、チアゾリル、テトラゾリ
ル、チアジアゾリル、ピロリニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾ
リニル、ピラゾリジニル、プリニルおよびインダゾリル基などの該環を形成する
異項原子として1つ以上の窒素原子を含み、さらに1つ以上の酸素原子または硫
黄原子を含んでいてもよい5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式
25 基を；複素環式基とは、上記した含窒素複素環式基ならびにフリル、チエニル、
ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、ベンゾフラニ
ル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、
キノキサリル、ジヒドロキノキサリニル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,
3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-ジヒドロ-4H-1-チアナフチル、2,

- 3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリルおよびイソキノリル基などの該環を形成する異項原子として1つ以上の酸素原子
- 5 もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素および硫黄原子から選ばれる少なくとも1つ以上の異項原子を含有する5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；アシル基とは、たとえば、ホルミル基、アセチル、イソバレリルおよびプロピオニルなどの直鎖状または分枝鎖状の C_{2-12} アルカノイル基、ベンジルカルボニルなどのアルアルキルカルボニル基、ベンゾイルおよびナ
- 10 フトイルなどのアロイル基ならびにニコチノイル、テノイル、ピロリジノカルボニルおよびフロイル基などの複素環式カルボニル基などのアシル基を；環状アミノ基とは、たとえば、飽和の環状アミノおよび不飽和の環状アミノ基のいずれでもよく、また当該環内にさらに1つまたはそれ以上の窒素原子、酸素原子、硫黄原子などの異種原子およびカルボニル炭素を含んでいてもよく、さらに単環であ
- 15 っても2～3環性であってもよく、さらに具体的には、アジリジン-1-イル、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、1-メチルピロリジン-2-イル、1-メチルピロリジン-3-イル、ピロリン-1-イル、ピロール-1-イル、ジヒドロピリジン-1-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピ
- 20 ペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、1-メチルピペリジン-2-イル、1-メチルピペリジン-3-イル、1-メチルピペリジン-4-イル、ジヒドロアゼピン-1-イルおよびベルヒドロアゼピン-1-イルなどの窒素原子1個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；イミダゾール-1-イル、イミダゾリジン-1-イル、イミダゾリン-1-イル、ピラゾリジン-1-
- 25 -イル、ピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、1,4-ジヒドロピラジン-1-イル、1,2-ジヒドロピリミジン-1-イル、4-メチルホモピペラジン-1-イル、ベルヒドロピラジン-1-イルおよびホモピペラジン-1-イルなどの窒素原子2個を有する飽和または不飽和の単環式3～7員の環状アミノ基；1,2,4-トリアゾール-1-イル、1,2,3-トリアゾール-1-

- イル、1,2-ジヒドロ-1,2,4-トリアジン-1-イルおよびペルヒドロ-S-トリアジン-1-イルなどの窒素原子3個以上を有する飽和または不飽和の単環式3~7員の環状アミノ基；オキサゾリジン-3-イル、イソオキサゾリジン-2-イル、モルホリノ、チアゾリジン-3-イル、イソチアゾリジン-2-イル、チオモルホリノ、ホモチオモルホリン-4-イルおよび1,2,4-チアジアゾリン-2-イルなどの窒素原子以外に酸素原子および硫黄原子から選ばれるヘテロ原子1~4個を有する飽和または不飽和の単環式3~7員の環状アミノ基；イソインドリン-2-イル、インドリン-1-イル、1H-インダゾール-1-イル、プリン-7-イルおよびテトラヒドロキノリン-1-イルなどの飽和または不飽和の2~3環性の環状アミノ基；ならびに、キヌクリジン-1-イル、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル、2,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、2-オキサー5,8-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナン-8-イル、2,8-ジアザスピロ[4.4]ノナン-2-イルおよび7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イルなどのスピロ式または架橋式の飽和または不飽和の5~12員の環状アミノ基を；低級アルキルチオ基とは、たとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオおよびイソペンチルチオなどの直鎖状もしくは分枝鎖状のC₁₋₆アルキルチオ基を；アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニル、ヘプチルスルホニルおよびオクチルスルホニルなどの直鎖状または分枝鎖状のC₁₋₁₂アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、たとえば、フェニルスルホニルおよびナフチルスルホニルなどのアリール-SO₂-基を；低級アルキルスルフィニル基とは、たとえば、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、n-ブチルスルフィニル、イソブチルスルフィニル、sec-ブチルスルフィニル、tert-ブチルスルフィニル、ペンチルスルフィニルおよびヘキシルス

- ルフィニルなどの直鎖状または分枝鎖状 C_{1-6} アルキルスルフィニル基を;低級アルキルスルホニル基とは、たとえば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、 n -プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、 n -ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、 sec -ブチルスルホニル、 $tert$ -ブチルスルホニルおよびペンチルスルホニルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルスルホニル基を;低級アルキルカルバモイル基とは、たとえば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、 n -プロピルカルバモイル、イソプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルおよびメチルエチルカルバモイルなどのモノまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基を;低級アルキルスルホニルアミノ基とは、たとえば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、 n -プロピルスルホニルアミノ、イソプロピルスルホニルアミノ、 n -ブチルスルホニルアミノ、イソブチルスルホニルアミノ、 sec -ブチルスルホニルアミノ、 $tert$ -ブチルスルホニルアミノおよびペンチルスルホニルアミノなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ基を;低級アルキルスルホニルカルバモイル基とは、たとえば、メチルスルホニルカルバモイル、エチルスルホニルカルバモイル、 n -プロピルスルホニルカルバモイル、イソプロピルスルホニルカルバモイル、 n -ブチルスルホニルカルバモイル、イソブチルスルホニルカルバモイル、 sec -ブチルスルホニルカルバモイル、 $tert$ -ブチルスルホニルカルバモイルおよびペンチルスルホニルカルバモイルなどの直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルキルスルホニルカルバモイル基を;低級アルキルアミノスルホニル基とは、たとえば、メチルアミノスルホニル、エチルアミノスルホニル、 n -プロピルアミノスルホニル、イソプロピルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル、ジエチルアミノスルホニルおよびメチルエチルアミノスルホニルなどのモノまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノスルホニル基を;カルボシキル低級アルケニル基とは、たとえば、カルボキシ基で置換されている直鎖状および分枝鎖状の C_{2-6} アルケニル基を;ヒドロキシ複素環式基とは、たとえば、ヒドロキシ基で置換されている複素環式基を;低級アルキル複素環式基とは、たとえば、直鎖および分枝鎖状の低級アルキルで置換された複素環式基を;低級アルコキシ低級アルコキシ基とは、低級アルコキシで置換された直鎖状もしくは分枝鎖状の C_{1-6} アルコキシ基

を；脱離基とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子およびヨウ素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシおよびトリフルオロメタンスルホニルオキシなどのアルキルスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシおよびベンゼンスルホニルオキシなどのアリールスルホニルオキシ基ならびにアセチルオキシおよびトリフルオロアセチルオキシなどのアシルオキシ基などの基をそれぞれ意味する。

カルボキシル基の保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、*n*-ブチルおよび *tert*-ブチルなどのアルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、*p*-ニトロベンジル、*p*-メトキシベンジルおよびビス（*p*-メトキシフェニル）メチルなどのアルアルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、*p*-ニトロベンゾイルメチル、*p*-プロモベンゾイルメチルおよび *p*-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシルアルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲンアルキル基；2-（トリメチルシリル）エチルなどのアルキルシリルアルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシアルキル基；フタルイミドメチルおよびスクシンイミドメチルなどの含窒素複素環式アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-（トリメチルシリル）エトキシメチルなどのアルコキシアルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアルアルコキシアルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオアルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオアルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどのアルケニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび *tert*-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。また、好ましくは、アルキル基；アルアルキル基および置換シリル基などが挙げら

れる。

- アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、(モノ、ジ、トリ)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フタロイル、スクシニル
- 5 およびN末端が保護されていてもよいアミノ酸残基などのアシル基（アミノ酸としては、たとえば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリンおよびヒドロキシ
- 10 プロリンなどが挙げられる。）；メトキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、2-エチルヘキシルオキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルおよび1-アダマンチルオキシカルボニルなどのアル
- 15 キルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブromoベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニルおよび4-（フェニルアゾ）ベンジルオキシカルボニルなどのアルアルキルオキシカルボニル基；フェニルオキシカルボニル、4-フルオロフェニルオキシカルボニル、4-メトキシ
- 20 シフェニルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニルおよび2-フルフリルオキシカルボニルなどのアリールオキシカルボニル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-（トリメチルシリル）エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアル
- 25 コキシアルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキルスルホニルもしくはアリールスルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジアルキルアミノアルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-

- 1-ナフチルメチレンなどのアルアルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジ
ルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エ
トキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリ
デン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシク
5 ロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベ
ンジルホスホリルなどのジアリールもしくはジアルアルキルホスホリル基；5-
-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの
含酸素複素環式アルキル基；トリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げら
れる。
- 10 ヒドロキシル基の保護基としては、通常のヒドロキシル保護基として使用し得
るすべての基を含み、たとえば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジ
ルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベン
ジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシ
カルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチル
15 プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニ
ル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、
2,2,2-トリブromoエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシ
カルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェ
ニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-
20 アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボ
ニル、S-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボ
ニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、
ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセ
チル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチ
25 ル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよ
び2-トリメチルシリルエチルなどのアルキル基；アリルなどのアルケニル基；
ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチ
ルおよびトリチルなどのアルアルキル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピ
ラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；

メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアルコキシアルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキルスルホニルもしくはアリールスルホニル基；ならびにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよびtert-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アルデヒド基の保護基としては、通常のアルデヒド基の保護基として使用し得るすべての基を含み、たとえば、ジメチルアセタールなどのジアルキルアセタール類ならびに1,3-ジオキソランおよび1,3-ジオキサンなどの5あるいは6員環状アセタール類などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ基の保護基として使用し得る全ての基を含み、たとえば、(モノ、ジ、トリ)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、フタロイル、スクシニルおよびN末端が保護されていてもよいアミノ酸残基などのアシル基（アミノ酸としては、たとえば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、セリン、トレオニン、システイン、メチオニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、アスパラギン、グルタミン、アルギニン、リジン、ヒスチジン、ヒドロキシリジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、プロリンおよびヒドロキシプロリンなどが挙げられる。）；メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロピルオキシカルボニル、ブチルオキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、ヘプチルオキシカルボニル、モルホリノエトキシカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル、トリブromoエトキシカルボニル、1-アセトキシエトキシカルボニル、5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル-メトキシカルボニル、tert-ペンチルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニルおよび1-アダマンチルオキシカルボニルなどのアルキルオキシカルボニル基を；シクロペンチルオキシおよびシク

ロヘキシロキシなどのシクロアルキルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル、*o*-プロモベンジルオキシカルボニル、*p*-ニトロベンジルオキシカルボニル、*p*-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニルなどのアルアルキルオキシカルボニル基；フェニルオキシカルボニル、4-フルオロフェニルオキシカルボニル、4-メトキシフェニルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアリーロキシカルボニル基；エチルチオカルボニルなどのアルキルチオカルボニル基を；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアルアルキル基；メトキシメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルおよび1-エトキシエチルなどのアルコキシアルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよび *p*-トルエンスルホニルなどのアルキルスルホニルもしくはアリールスルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジアルキルアミノアルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアルアルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキサール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；トリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

一般式〔1〕の化合物またはその塩における化合物の塩としては、通常、知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシル基などの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；酒石酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；ならびにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、*p*-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩など

を挙げることができる。また、酸性基における塩としては、たとえば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；ならびにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミンおよびN,N'-ジベンジリエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。さらに、上記、塩の中で一般式〔1〕の化合物の好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

- 10 本発明における R^3 、 R^{3c} 、 R^{3f} 、 R^4 、 R^{4c} 、 R^{4f} 、 R^5 、 R^{5d} 、 R^{5g} 、 R^6 、 R^{6d} 、 R^{6g} 、 R^7 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7d} 、 R^{7g} 、 R^a 、 R^b 、 R^{ba} および R^{bb} の各置換基は、さらに、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、スルホ基、ホスホリル基、保護されていてもよいカルボキシル、ヒドロキシル、アミノ、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、アミノスルホニル、ヒドロキシ低級アルキル、
- 15 アミノ低級アルキル、環状アミノ、低級アルキルアミノもしくは低級アルキルアミノ低級アルキル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、アルアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキル
- 20 カルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルアミノスルホニル基、カルボシキル低級アルキル基、カルボシキル低級アルケニル基、ヒドロキシ複素環式基、低級アルキル複素環式基、低級アルコキシ低級アルコキシ基、ハロゲノ低級アルキル基、低級アルコキシ低級アルキル基、低級アルコキシカルボニル低級アルキル基および低級アルコキシイミノ基から選ばれる1つ以上の基
- 25 で置換されていてもよい。

R^1 、 R^8 、 R^{8a} 、 R^{8b} 、 R^{8d} 、 R^{8e} 、 R^{8g} および R^{8h} の各置換基は、さらに、保護されていてもよいヒドロキシル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、アルアルキル基から選ばれる1つ以上の基で置換さ

れていてもよい。

X、Y、Y^a、Y^c、Y^d、Y^e、Y^g、Y^h、Z、Z^a、Z^b、Z^d、Z^e、Z^g、Z^hおよびWの各置換基は、さらに、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ、ヒドロキシル、カルボキシル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイルおよび低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルケニル基、低級アルキルスルホニルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ基、並びに、低級アルコキシカルボニル基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

10 Y^b、Y^{c'}、Y^{e'} およびY^{h'}の各置換基は、さらに、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、保護されていてもよいアミノ、カルボキシル、カルバモイル、ヒドロキシカルバモイル、ヒドロキシル基、低級アルキルアミノ基、低級アルコキシカルボニル基、アシル基、アリール基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルキルスルホニルカルバモイル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルコキシ基、低級アルコキシカルボニル基およびケト基から選ばれる1つ以上の基で置換されていてもよい。

上記の各置換基の置換基は、さらに各置換基の置換基として例示した基によって置換されていてもよい。

また、各置換基の置換基における複素環式基および環状アミノ基は、さらに、
20 ケト基によって置換されていてもよい。

本発明化合物において、好ましい化合物としては、以下に挙げる化合物が挙げられる。

R¹が、保護されていてもよいアミノ基である化合物が好ましく、アミノ基である化合物がより好ましい。

25 Xが、置換されていてもよい低級アルキレン基である化合物が好ましく、低級アルキレン基がより好ましく、C₂₋₄低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

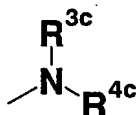
G¹が、酸素原子である化合物が好ましい。

G²が、炭素原子である化合物が好ましい。

R³が、水素原子およびハロゲン原子から選ばれる1つ以上の基である化合物が好ましく、水素原子である化合物がさらに好ましい。

R²が、

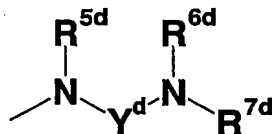
(1) 式



5

「式中、R^{3c}は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキルまたはアルケニル基を；R^{4c}は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」

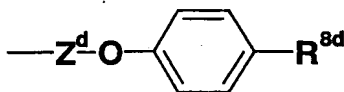
(2) 式



10

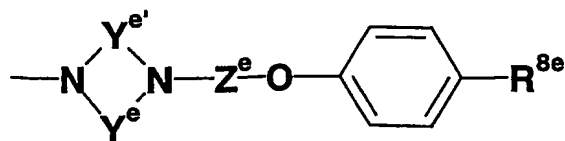
「式中、Y^dは、置換されていてもよいC₂₋₆低級アルキレンまたはC₃₋₆アルケニレン基を；R^{5d}およびR^{6d}は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を；R^{7d}は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、

15 アルケニル基または式、

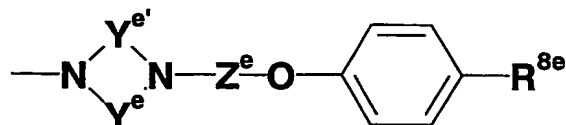


「式中、Z^dは、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、R^{8d}は、保護または置換されていてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」、または、

20 (3) 式



「式中、 Y^e および $Y^{e'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^e は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8e} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である化合物が好ましく、さらに、式

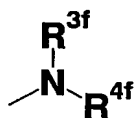


5

「式中、 Y^e および $Y^{e'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^e は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8e} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である化合物がより好ましい。

10 また、 R^2 が、

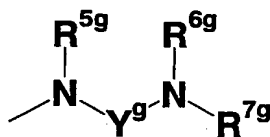
(1) 式



「式中、 R^{3f} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキルまたはアルケニル基を； R^{4f} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」、

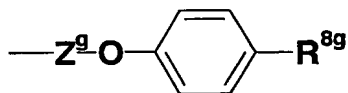
15

(2) 式



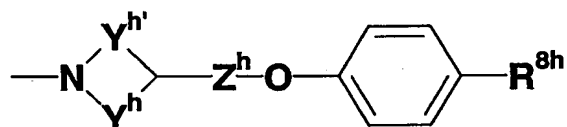
「式中、 Y^g は、置換されていてもよい C_{2-6} 低級アルキレンまたは C_{3-6} アルケニレン基を； R^{5g} および R^{6g} は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を； R^{7g} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル基または式、

20

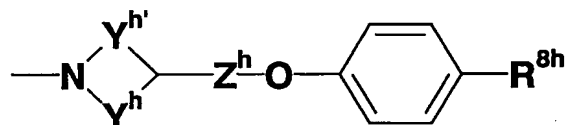


「式中、 Z^g は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8g} は、保護または置換されていてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」、または、

5 (3) 式



「式中、 Y^h および $Y^{h'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^h は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8h} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である化合物が好ましく、さらに、式



「式中、 Y^h および $Y^{h'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^h は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8h} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{3c} が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子またはアミノ保護基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{4c} が、水素原子、アミノ基の保護基または置換されていてもよいアルキルもしくはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ基保護基または置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基またはカルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基である化合物がよりさらに好ましい。

5 R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{6d} が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基である化合物がよりさらに好ましい。

10 R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{6d} が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基である化合物がよりさらに好ましい。

15 R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{7d} が、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキルまたはシクロアルキル基である化合物が好ましく、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル基である化合物がより好ましく、水素原子、アミノ保護基または低級アルコキシカルボニルもしくはカルボキシル基で置換されていてもよいアルキル基である化合物がよりさらに好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{8d} が、保護されていてもよいアミジノ基である化合物である化合物が好ましく、アミジノ基である化合物がより好ましい。

20 R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Y^d が、置換されていてもよい C_{2-6} 低級アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-6} 低級アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-3} 低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

25 R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Z^d が、置換されていてもよい低級アルキレン基である化合物が好ましく、低級アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Y^e が、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-3} 低級アルキレン基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 $Y^{e'}$ が、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-3} 低級アルキレン基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Z^e が、置換されていてもよい低級アルキレン基である化合物が好ましく、低級アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{8e} が、保護されていてもよいアミノ基である化合物が好ましく、アミノ基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{8g} が、保護されていてもよいアミノ基である化合物が好ましく、アミノ基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Y^g が、置換されていてもよい C_{2-6} 低級アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-6} 低級アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-3} 低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Y^h が、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-3} 低級アルキレン基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 $Y^{h'}$ が、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物が好ましく、 C_{2-3} 低級アルキレン基である化合物がより好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Z^g が、置換されていてもよい低級アルキレン基である化合物が好ましく、低級アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 Z^h が、置換されていてもよい低級アルキレン基である化合物が好ましく、低級アルキレン基である化合物がより好ましく、 C_{2-4} 低級アルキレン基である化合物がよりさらに好ましい。

R^2 の好ましい置換基において、さらに、 R^{8h} が、保護されていてもよいアミノ基である化合物である化合物が好ましく、アミノ基である化合物がより好ましい。

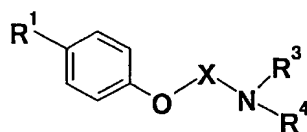
本発明において、好ましいアミノ保護基としては、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、ジアルキルアミノアルキリデン基、アルアルキリデン基、含窒素複素環式アルアルキリデン基、シクロアルキリデン基、含酸素複素環式アルキル基、置換シリル基が挙げられ、さらに好ましくは、アシル基、アル

キルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基が挙げられる。

本発明において、好ましいアミジノ保護基としては、アシル基、アルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基、アルアルキルオキシカルボニル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基、アリールチオ基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、含酸素複素環式アルキル基、置換シリル基が挙げられ、よりさらに好ましくは、アシル基、アルアルキル基、アルコキシアルキル基が挙げられる。

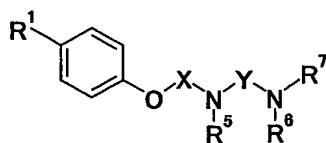
本発明化合物中、代表的化合物としては、たとえば、以下の表 1～13 に記載の化合物が挙げられる。表中、Me は、メチルを；Et は、エチルを；Pr は、プロピルを；Bu は、ブチルを；Bn は、ベンジルを；c-Pr は、シクロプロピルを；Cbz は、ベンジルオキシカルボニルを；Ac は、アセチルを；Ph は、フェニルを；Boc は、tert-ブトキシカルボニルを；Phe は、フェニルアラニン残基を示す。

15 [表 1]



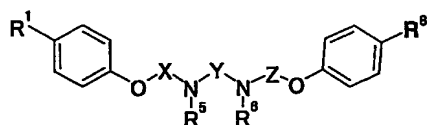
R^1	X	R^3	R^4
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	アセチル
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	Me
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	n-Pr
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	n-Bu
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	n-ヘキシル
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	アリル
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	c-Pr
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	$-\text{CH}_2\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_3\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_4\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	アリル	アリル
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	c-Pr	c-Pr
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_2\text{CH}_2-$	H	$-(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$
アミジノ	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_3\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2(\text{CH}_2)_4\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$	H	H
アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$	H	H
N'-ヒドロキシアミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	H
N-メチルアミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	H
N-Cbz-アミジノ	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$	H	H

[表 2]



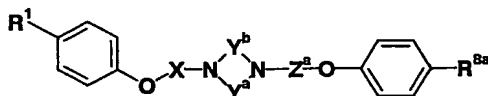
R^1	X	Y	R^5	R^6	R^7
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	アセチル
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	Me
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	Et
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	n-Pr
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	n-Bu
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	n-ペンチル
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	n-ヘキシル
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	アリル
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	c-Pr
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-CH_2COOH$
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-CH_2CH_2COOH$
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-(CH_2)_3COOH$
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-(CH_2)_4COOH$
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-(CH_2)_5COOH$
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-CH_2CH_2CH_2OH$
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	アミノエチル
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	Me	Me	H
アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_3-$	H	H	H
アミジノ	$-(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
アミジノ	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
アミジノ	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	n-ヘキシル
アミジノ	$-(CH_2)_4-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	$-(CH_2)_5COOH$
アミジノ	$-CH_2CH(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
アミジノ	$-CH_2CH=CHCH_2-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
N'-ヒドロキシアミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
N-メチル-アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H
N-Cbz-アミジノ	$-(CH_2)_3-$	$-(CH_2)_2-$	H	H	H

[表 3]



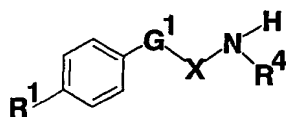
R ¹	X	Y	Z	R ⁵	R ⁶	R ⁸
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Boc	Boc	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Me	Me	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	アリル	アリル	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	c-Pr	c-Pr	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₅ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	H	H	アミジノ
アミジノ	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	H	H	アミジノ
N'-ヒドロキシアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	アミジノ
N-メチル-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	アミジノ
N-Cbz-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	アミジノ

[表 4]



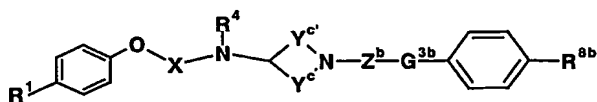
R ¹	X	Y ^a	Y ^b	Z ^a	R ^{8a}
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	オキサリル	-(CH ₂) ₃ -	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	オキサリル	-(CH ₂) ₂ -	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	オキサリル	-(CH ₂) ₃ -	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	オキサリル	-(CH ₂) ₂ -	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	オキサリル	-(CH ₂) ₄ -	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ -	オキサリル	-(CH ₂) ₆ -	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	カルボニル	-(CH ₂) ₃ -	アミジノ
アミジノ	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	オキサリル	-(CH ₂) ₃ -	アミジノ

[表 5]



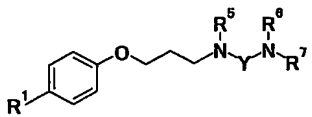
R¹	G¹	X	R⁴
アミジノ	O	-(CH₂)₂-	H
アミジノ	O	-(CH₂)₄-	H
アミジノ	NH	-(CH₂)₃-	H
アミジノ	S	-(CH₂)₃-	H
アミジノ	O	-(CH₂)₃-	Et
アミジノ	O	-(CH₂)₃-	n-ペンチル
N-Ac-アミジノ	O	-(CH₂)₃-	H
アミジノ	O	-(CH₂)₂-	2-(4-アミジノフェノキシ)エチル
アミジノ	O	-(CH₂)₃-	3-(4-アミジノフェノキシ)プロピル
アミジノ	O	-(CH₂)₃-	4-(4-アミジノフェノキシ)ブチル
アミジノ	O	-(CH₂)₃-	5-(4-アミジノフェノキシ)ペンチル
アミジノ	O	-(CH₂)₃-	6-(4-アミジノフェノキシ)ヘキシル
アミジノ	O	-(CH₂)₂-	4-(4-アミジノフェノキシ)ブチル
アミジノ	O	-(CH₂)₄-	4-(4-アミジノフェノキシ)ブチル
アミジノ	O	-(CH₂)₅-	5-(4-アミジノフェノキシ)ペンチル
アミジノ	O	-(CH₂)₆-	6-(4-アミジノフェノキシ)ヘキシル
N-メチルアミジノ	O	-(CH₂)₃-	
N-Ac-アミジノ	O	-(CH₂)₃-	
N'-ヒドロキシアミジノ	O	-(CH₂)₃-	
N-Cbz-アミジノ	O	-(CH₂)₃-	

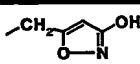
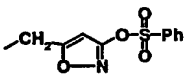
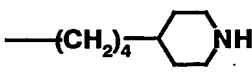
[表 6]



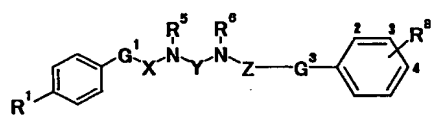
R ¹	X	R ⁴	Y ^c	Y ^{c'}	Z ^b	G ^{3b}	R ^{8b}
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₄ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₅ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₆ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	—	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	—	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₅ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	O	アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	アミジノ
N-メチルアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	N-メチルアミジノ
N-Ac-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	N-Ac-アミジノ
N'-ヒドロキシアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	N'-ヒドロキシアミジノ
N-Cbz-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	H	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	N-Cbz-アミジノ

[表 7]



R ¹	Y	R ⁵	R ⁶	R ⁷
アミノ	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
N-Boc-アミノ	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
アミノ	-(CH ₂) ₂ -	Me	Me	Me
アミノ	-(CH ₂) ₄ -	H	H	H
アミノ	-(CH ₂) ₂ -	H	H	
N-Ac-アミノ	-(CH ₂) ₂ -	H	H	H

[表 8]



R ¹	G ¹	X	Y	Z	R ⁵	R ⁶	G ³	R ⁸
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	H	H	O	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	H	H	O	4-アミノ
アミノ	O	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	H	H	O	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	N	4-アミノ
アミノ	NH	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	N	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	Ac	Ac	O	4-アミノ
アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	3-アミノ
N-メチルアミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N-メチルアミノ(4-yl)
N-Ac-アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N-Ac-アミノ(4-yl)
N'-ヒドロキシアミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N'-ヒドロキシアミノ(4-yl)
N-Cbz-アミノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	H	H	O	N-Cbz-アミノ(4-yl)

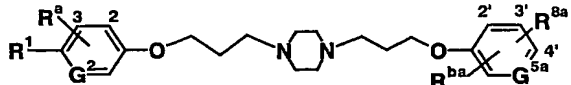
[表 9]

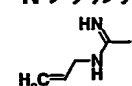
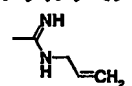
R ¹	X	R ^{7a}
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -NH ₂
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -NH ₂
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₄ -NH ₂
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₅ -NH ₂
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₆ -NH ₂
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₆ -NHAc
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₄ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₅ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₄ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
N-メチルアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
N-Ac-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
N'-ヒドロキシアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	
N-Cbz-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	

[表 10]

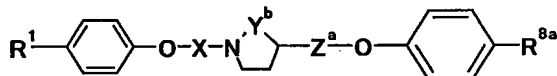
R ¹	G ¹	X	Y ^b	Z ^a	G ^{3a}	R ^{8a}
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	オキサリル	-(CH ₂) ₆ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	オキサリル	-CH ₂ CH:CHCH ₂ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	オキサリル	-(CH ₂) ₃ -	O	3'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	カルボニル	-(CH ₂) ₃ -	O	3'-アミジノ
アミジノ	O	-CH ₂ CH(OBn)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(OBn)CH ₂ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	オキサリル	-(CH ₂) ₃ -	NH	4'-アミジノ
アミジノ	NH	-(CH ₂) ₃ -	オキサリル	-(CH ₂) ₃ -	NH	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₅ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₅ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₆ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₆ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-CH ₂ CH:CHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH:CHCH ₂ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ CH(OH)CH ₂ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-CH ₂ CH(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	O	3'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH(CO ₂ H)-	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ
アミジノ	O	-(CH ₂) ₃ -	-CH ₂ CH ₂ C(O)-	-(CH ₂) ₃ -	O	4'-アミジノ

[表 1 1]



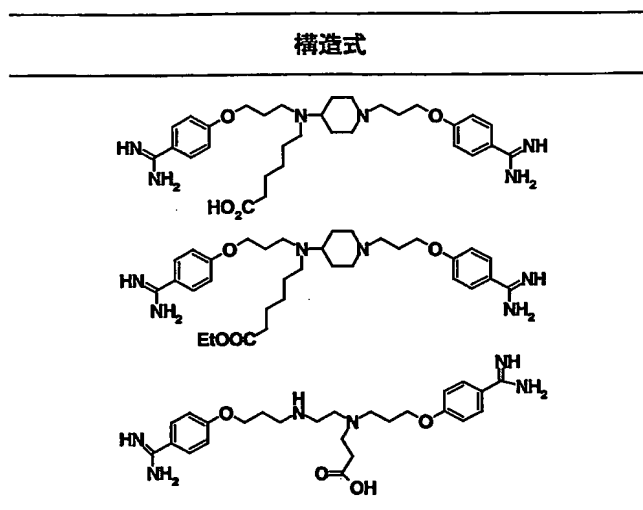
R ¹	R ^a	G ²	G ^{5a}	R ^{ba}	R ^{8a}
アミジノ	2-F	C	C	2'-F	4'-アミジノ
アミジノ	3-F	C	C	3'-F	4'-アミジノ
アミジノ	2-Me	C	C	2'-Me	4'-アミジノ
アミジノ	2-OMe	C	C	2'-OMe	4'-アミジノ
アミジノ	H	2-N	2'-N	H	4'-アミジノ
N-メチルアミジノ	H	C	C	H	N-メチルアミジノ(4'-yl)
	H	C	C	H	 (4'-yl)
N'-ヒドロキシアミジノ	H	C	C	H	N'-ヒドロキシアミジノ(4'-yl)
N'-メトキシアミジノ	H	C	C	H	N'-メトキシアミジノ(4'-yl)
N-Ac-アミジノ	H	C	C	H	N-Ac-アミジノ(4'-yl)
N-Ac-Phe-アミジノ	H	C	C	H	N-Ac-Phe-アミジノ(4'-yl)
N'-ヒドロキシアミジノ	H	2-N	2'-N	H	N'-ヒドロキシアミジノ(4'-yl)

[表 1 2]



R ¹	X	Y ^b	Z ^a	R ^{8a}
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₄ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₂ -	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	4'-アミジノ
アミジノ	-(CH ₂) ₄ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	4'-アミジノ
N-メチルアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-メチルアミジノ
N-Ac-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-Ac-アミジノ
N'-ヒドロキシアミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N'-ヒドロキシアミジノ
N-Cbz-アミジノ	-(CH ₂) ₃ -	-(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ -	N-Cbz-アミジノ

[表 1 3]



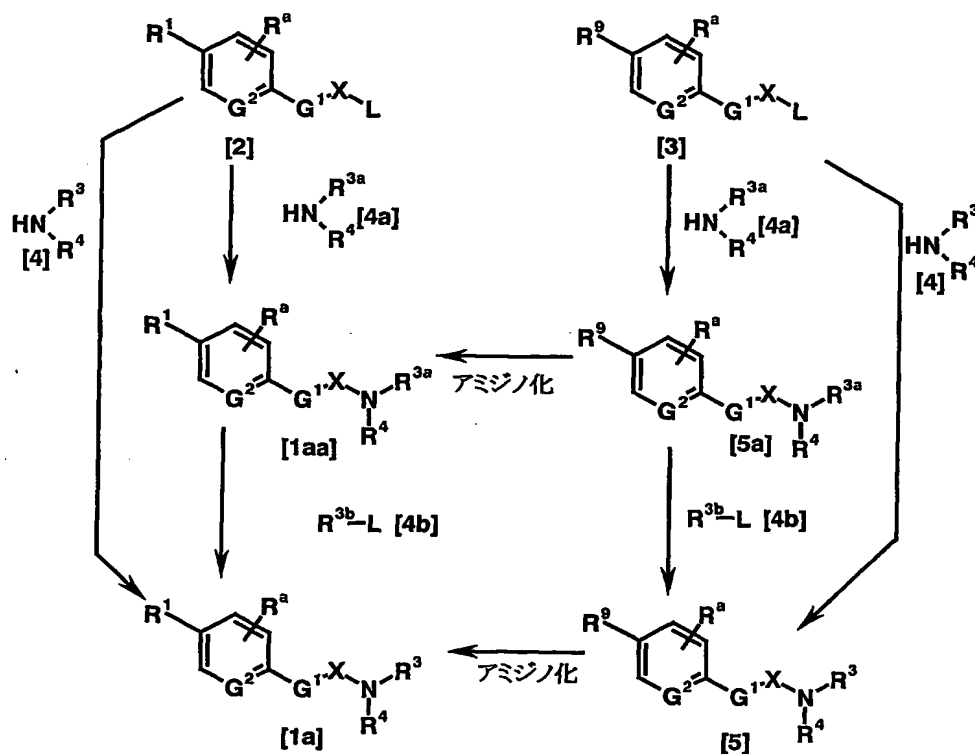
また、一般式〔1〕の化合物またはその塩において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それら
5 の異性体を包含し、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶を包含するものである。

次に、本発明化合物の製造法について説明する。

本発明化合物は、自体公知の方法を組合せることにより製造されるが、たとえば、次に示す製造法により製造することができる。

〔製造法 1〕

- 5 一般式〔1 a〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 「式中、 R^{3a} は、水素原子を； R^{3b} は、水素原子を除く R^3 と同じ置換基を； R^9 は、シアノ基またはアミド基を； L は、脱離基を； X 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^a 、
 10 G^1 および G^2 は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

一般式〔2〕および〔3〕の化合物は、たとえば、国際公開番号 WO96/16947
 などに記載の方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

(1-a)

- 一般式〔1 a〕、〔1 a a〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式
 15 〔2〕の化合物を一般式〔4〕、〔4 a〕の化合物とそれぞれ反応させることによ

り製造することができる。

この反応で使用する溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基などが挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔4〕、〔4a〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルである。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

(1-b)

一般式〔1a〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔1aa〕の化合物を一般式〔4b〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応は、製造法1-aに記載の反応に準じて実施すればよい。

この反応で用いる一般式〔4b〕の化合物の使用量は、一般式〔1aa〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルである。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分間～24時間実施すればよい。

(1-c)

一般式[5]、[5a]の化合物は、製造法1-a、1-bに準じて、一般式[3]の化合物を一般式[4]、[4a]、[4b]の化合物とそれぞれ反応させることにより製造することができる。

(1-d)

一般式[1a]、[1aa]の化合物は、一般式[5]、[5a]の化合物をそれぞれアミノ化することにより製造することができる。

10 アミノ化は、R⁹がシアノ基の場合、国際公開番号WO 96/16947；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第36巻、第1811～1819頁、1993年；ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第64巻、第12～13頁、1999年およびジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティー (J. Am. Chem. Soc.)、第107巻、第2743
15 ～2748頁、1985年などに記載の方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

別途、アミドキシムまたはその類縁体を經由する際は、テトラヘドロン (Tetrahedron)、第51巻、第12047～12068頁、1995年；シンセティック・コミュニケーション (Synthetic Communication)、第26巻、第4351～4367頁、1996年；ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、
20 第43巻、第4063～4070頁、2000年；同第44巻、第1217～1230頁、2001年；ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ブレチン (Chem. Pharm. Bull.)、第49巻、第268～277頁、2001年などに記載の方法またはそれに準じた方法で行えばよい。

より具体的には、製造法2として記載した方法が挙げられる。

25 R⁹がアミド基の場合、ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー (J. Org. Chem.)、第33巻、第1679～1681頁、1968年などに記載の方法またはそれに準じた方法で実施できる。

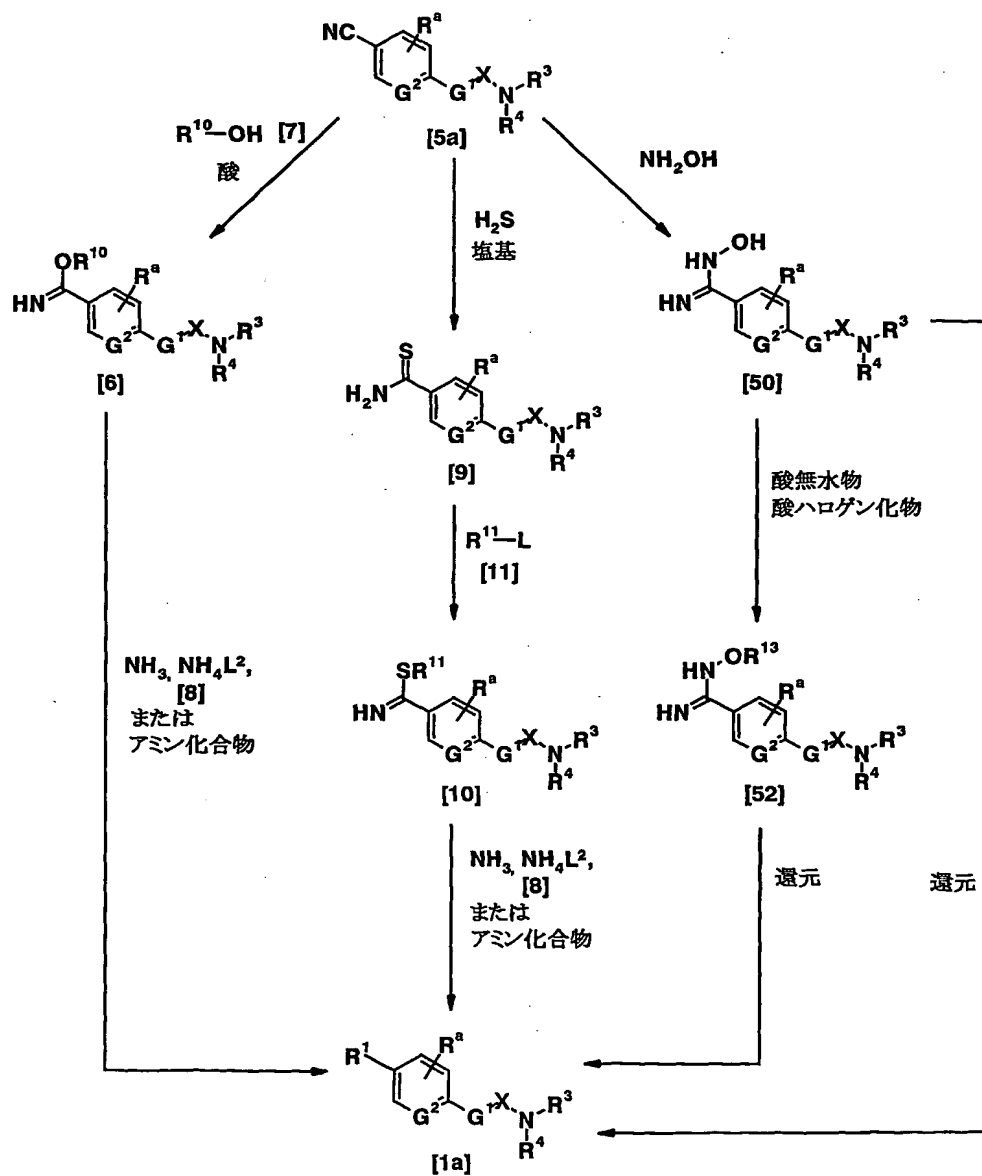
(1-e)

一般式[1a]、[5]の化合物において、R³およびR⁴が同時にアミノ保護基

であるかまたは一方がアミノ保護基である一般式 [1 a a]、[5 a] の化合物から、適宜、アミノ保護基を脱離した化合物を製造することができる。

〔製造法 2〕

一般式 [1 a] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



〔式中、X、R^a、R¹、R³、R⁴、G¹、G²およびLは、それぞれ前記と同様

の意味を示し； R^{10} および R^{11} は、アルキル基を； L^2 は、ハロゲン原子またはアシルオキシ基を； R^{13} は、水素原子または置換されていてもよいアシル基を示す。」

(2-a)

- 5 一般式〔6〕の化合物は、酸の存在下、一般式〔5 a〕の化合物を一般式〔7〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、一般式〔7〕の化合物を溶媒として用いるか、または、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、たとえば、ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルなどのエーテル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びに塩化メチレン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

- この反応に使用される酸としては、塩化水素、臭化水素酸、過塩素酸、p-トルエンスルホン酸およびメタンスルホン酸などが挙げられ、その使用量は、一般式
15 〔5 a〕の化合物に対して1~200倍モル、好ましくは、5~100倍モルであればよい。

この反応において、一般式〔7〕の化合物の使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して1~1000倍モル、好ましくは、10~100倍モルであればよい。

- この反応は、通常、-30~150℃、好ましくは、10~50℃で30分間~24時間
20 実施すればよい。

一般式〔1 a〕の化合物は、一般式〔6〕の化合物を塩基の存在下または不存在下、アンモニア、一般式〔8〕の化合物、アミン化合物またはその塩と反応させることにより製造することができる。

- この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であれば
25 よく、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が

挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

一般式〔8〕の化合物としては、たとえば、塩化アンモニウム、臭化アンモニウムおよび酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩が挙げられる。

また、アミン化合物としては、たとえば、メチルアミン、エチルアミン、アリ
5 ルアミンおよびメトキシアミンなどの脂肪族アミン；ヒドロキシルアミンが挙げられ、それらの使用量は、一般式〔6〕の化合物またはその塩に対して、1～100倍モル、好ましくは、1～10倍モルであればよい。

この反応は、通常、0～150℃、好ましくは、20～120℃で1分間～24時間実施すればよい。

10 (2-b)

一般式〔9〕の化合物は、塩基の存在下、一般式〔5a〕の化合物を硫化水素と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される塩基としては、たとえば、アンモニア、ピリジン、トリ
エチルアミンおよびジイソプロピルエチルアミンなどが挙げられる。

15 この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

20 硫化水素および塩基の使用量は、一般式〔5a〕の化合物に対して、それぞれ、1～500倍モルおよび1～100倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、0～150℃、好ましくは、10～100℃で1分間～24時間実施すればよい。

一般式〔10〕の化合物は、一般式〔9〕の化合物を一般式〔11〕の化合物
25 と反応させることにより製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコール

モノメチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びに酢酸エチルなどのエステル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

- 5 一般式〔11〕の化合物の使用量は、一般式〔9〕の化合物に対して、1~100倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、-10~150℃、好ましくは、20~120℃で1分間~24時間実施すればよい。

- 10 一般式〔1a〕の化合物は、一般式〔10〕の化合物を塩基の存在下または不存在下、アンモニア、一般式〔8〕の化合物またはアミン化合物もしくはその塩と反応させることにより製造することができる。

- 15 この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類が挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

- 20 一般式〔8〕の化合物としては、前記と同様に塩化アンモニウム、臭化アンモニウムおよび酢酸アンモニウムなどのアンモニウム塩が挙げられ、アミン化合物としては、メチルアミン、エチルアミン、アリルアミンおよびメトキシアミンなどの脂肪族アミン；ヒドロキシルアミンなどが挙げられる。それらの使用量は、一般式〔10〕の化合物に対して、1~100倍モル、好ましくは、1~10倍モルであればよい。

- 25 これらの反応は、通常、0~150℃、好ましくは、20~120℃で1分間~24時間実施すればよい。

(2-c)

一般式〔50〕の化合物は、一般式〔5a〕の化合物を、塩基の存在下または不存在下、ヒドロキシルアミンまたはその塩と反応させることにより製造するこ

とができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない溶媒であればよく、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；N,N-ジメチルホルムアミドおよびN,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

10 この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドおよびナトリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩類、トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられる。

ヒドロキシルアミンまたはその塩の使用量は、一般式〔5 a〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3 倍モルであればよい。

この反応は、0~150°C、好ましくは、50~150°Cで1分間~24時間実施すればよい。

20 一般式〔5 2〕の化合物は、一般式〔5 0〕の化合物を塩基の存在下または不存在下、酸無水物または酸ハロゲン化物と反応させることによって製造することができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸などのカ

ルボン酸類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

酸無水物としては、アセチルホルミルオキシド、無水酢酸、無水トリクロロ酢酸、無水トリフルオロ酢酸などが挙げられ、その使用量は、一般式〔50〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであれば良い。

また、酸ハロゲン化物としては、アセチルクロリド、トリクロロアセチルクロリド、トリフルオロアセチルクロリドなどが挙げられる。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられる。

酸無水物、酸ハロゲン化物および塩基の使用量は、一般式〔50〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。

この反応は、-20~100℃、好ましくは、0~50℃で1分間~24時間実施すればよい。

一般式〔1a〕の化合物は、一般式〔50〕、〔52〕の化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

ここで用いられる還元反応としては、接触水素添加反応、金属または金属塩による還元、金属水素化合物による還元、金属水素錯化合物による還元、ヒドラジンによる還元などが挙げられる。

具体的には、一般式〔52〕の化合物を、たとえば、金属触媒を用いた接触水素添加反応に付す場合、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテ

ルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；酢酸エチルなどのエステル類；酢酸などのカルボン酸類；塩酸などの鉱酸類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

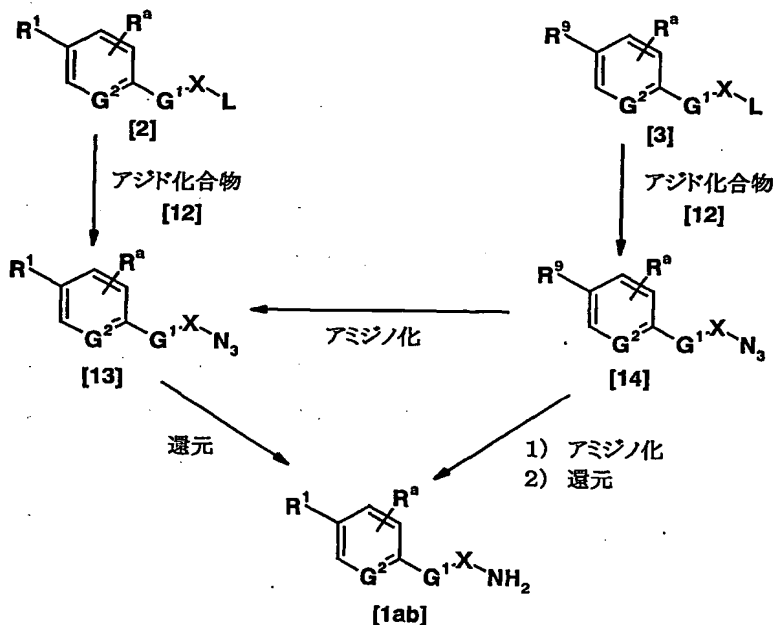
金属触媒としては、酸化パラジウム、酸化白金、パラジウム-炭素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔50〕、〔52〕の化合物に対して 0.001~1 倍量 (W/W)、好ましくは、0.01~0.5 倍量 (W/W) であればよい。

還元剤としては、水素以外に亜鉛、ギ酸、ヒドラジンなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔50〕、〔52〕の化合物に対して 1~100 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。

10 この反応は、0~200℃、好ましくは、0~100℃で 1 分間~24 時間実施すればよい。

〔製造法 3〕

一般式〔1ab〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



15

「式中、X、 R^a 、 R^1 、 R^9 、 G^1 、 G^2 およびLは、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

(3-a)

一般式 [13] の化合物は、一般式 [2] の化合物を [12] の化合物と反応させることにより製造することができる。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、
- 5 テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。
- 10 この反応に用いられる [12] の化合物としては、アジ化ナトリウム、アジ化リチウム、アジ化バリウム、アジ化セシウムおよびトリメチルシリルアジドなどが挙げられ、使用量は、一般式 [2] の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。

- この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分間～24時間実施すれば
- 20 よい。

また、一般式 [13] の化合物は、一般式 [14] の化合物を製造法1-bまたは製造法2に準じてアミノ化することにより製造することもできる。

(3-b)

- 一般式 [1 a b] の化合物は、一般式 [13] の化合物を以下のような公知の還元反応に付すことにより製造できる。
- 25

(1) 金属触媒を用いる接触水素添加反応、(2) トリフェニルホスフィンと引き続く、加水分解反応（テトラヘドロロン・レターズ (Tetrahedron Letters)、第24巻、第763～764頁、1983年など）、(3) 水素化ホウ素ナトリウムとの反応（シンセシス (Synthesis)、第48～49頁、1987年など）、(4) 無機および有機メル

カブタン類との反応（ジャーナル・オブ・オーガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、第 44 巻、第 4712～4713 頁、1979 年など）。

具体的には、たとえば、金属触媒を用いた水素添加反応を用いる場合、使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび 1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトンおよび 2-ブタノンなどのケトン類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

金属触媒としては、酸化パラジウム、酸化白金、パラジウム-炭素などが挙げられ、その使用量は、一般式 [1 3] の化合物に対して 0.001～1 倍量（W/W）、好ましくは、0.01～0.5 倍量（W/W）であればよい。

還元剤としては、水素およびギ酸などが挙げられ、その使用量は、一般式 [1 3] の化合物に対して 1～100 倍モル、好ましくは、1～10 倍モルであればよい。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～100℃で 1 分間～24 時間実施すればよい。

(3-c)

一般式 [1 4] の化合物は、製造法 3-a に準じ、一般式 [3] の化合物を [1 2] の化合物と反応させることにより製造することができる。

(3-d)

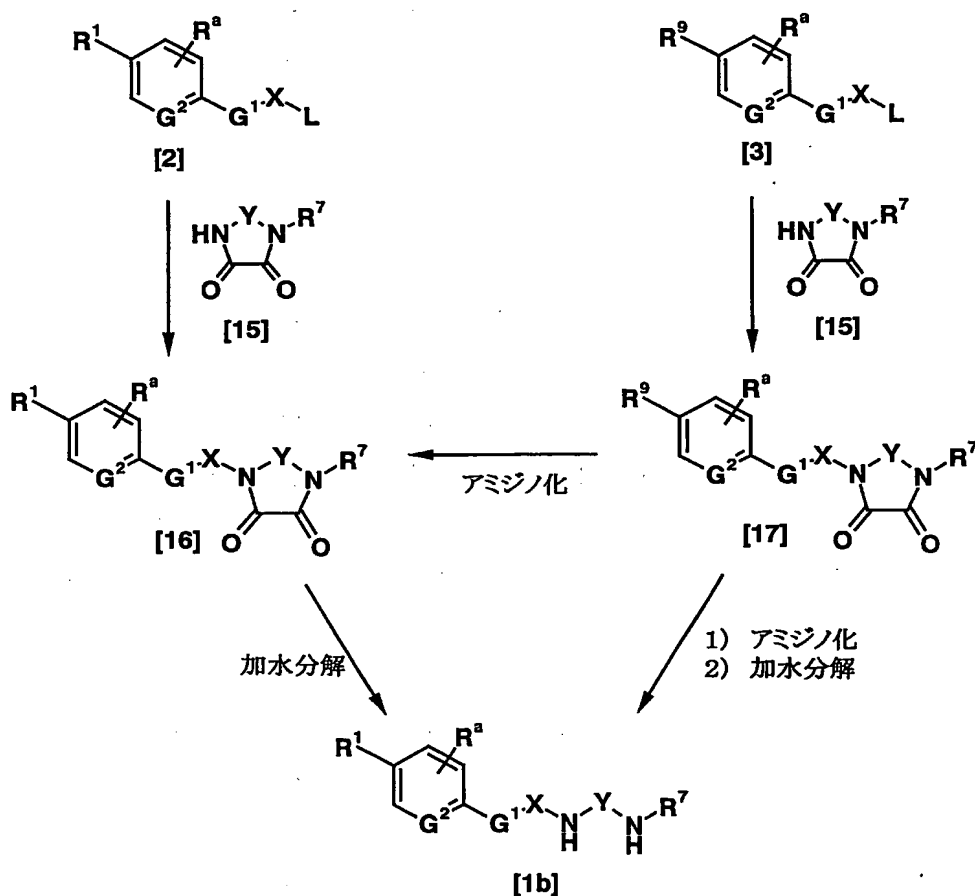
また、一般式 [1 a b] の化合物は、一般式 [1 4] の化合物を製造法 1-b または製造法 2 に準じてアミノ化し、ついで、製造法 3-b に準じて還元反応に付すことにより製造することができる。

一般式 [1 a b] の化合物は、たとえば、 $R^{3a}-L$ （ R^{3a} は水素原子以外の R^3 の基；L は脱離基）を反応させることにより、他の一般式 [1 a] の化合物

を製造することができる。また、一般式〔14〕の化合物を還元した後、たとえば、 $R^{3a}-L$ (R^{3a} は水素原子以外の R^3 の基； L は脱離基)を反応させ、ついで、アミノ化することにより目的とする本願発明化合物を製造することもできる。

5 〔製造法4〕

一般式〔1b〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



「式中、 X 、 Y 、 R^a 、 R^1 、 L 、 R^7 、 R^9 、 G^1 および G^2 は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

(4-a)

一般式〔16〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔2〕の化

化合物を一般式〔15〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドおよびナトリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられ、その使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式〔15〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

また、一般式〔16〕の化合物は、一般式〔17〕の化合物を製造法1-bまたは製造法2に準じてアミノ化することにより製造することもできる。

(4-b)

一般式〔1b〕の化合物は、一般式〔16〕の化合物を酸または塩基を用い、加水分解することにより得ることができる。

この反応に使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば

特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ジオキサンおよびアニソールなどのエーテル類；ジメチルスルホキシド；アセトンおよび 2-ブタノンなどのケトン類；並びに水などのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に使用される酸としては、たとえば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸が挙げられ、その使用量は、一般式 [16] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~100 倍モルであればよい。

この反応に使用される塩基としては、たとえば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよび水酸化バリウムなどのアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物などが挙げられ、その使用量は、一般式 [16] の化合物に対して 1~1000 倍モル、好ましくは、1~10 倍モルであればよい。

これらの反応は、通常、0~150℃、好ましくは、0~100℃で、10 分間~24 時間実施すればよい。

15 (4-c)

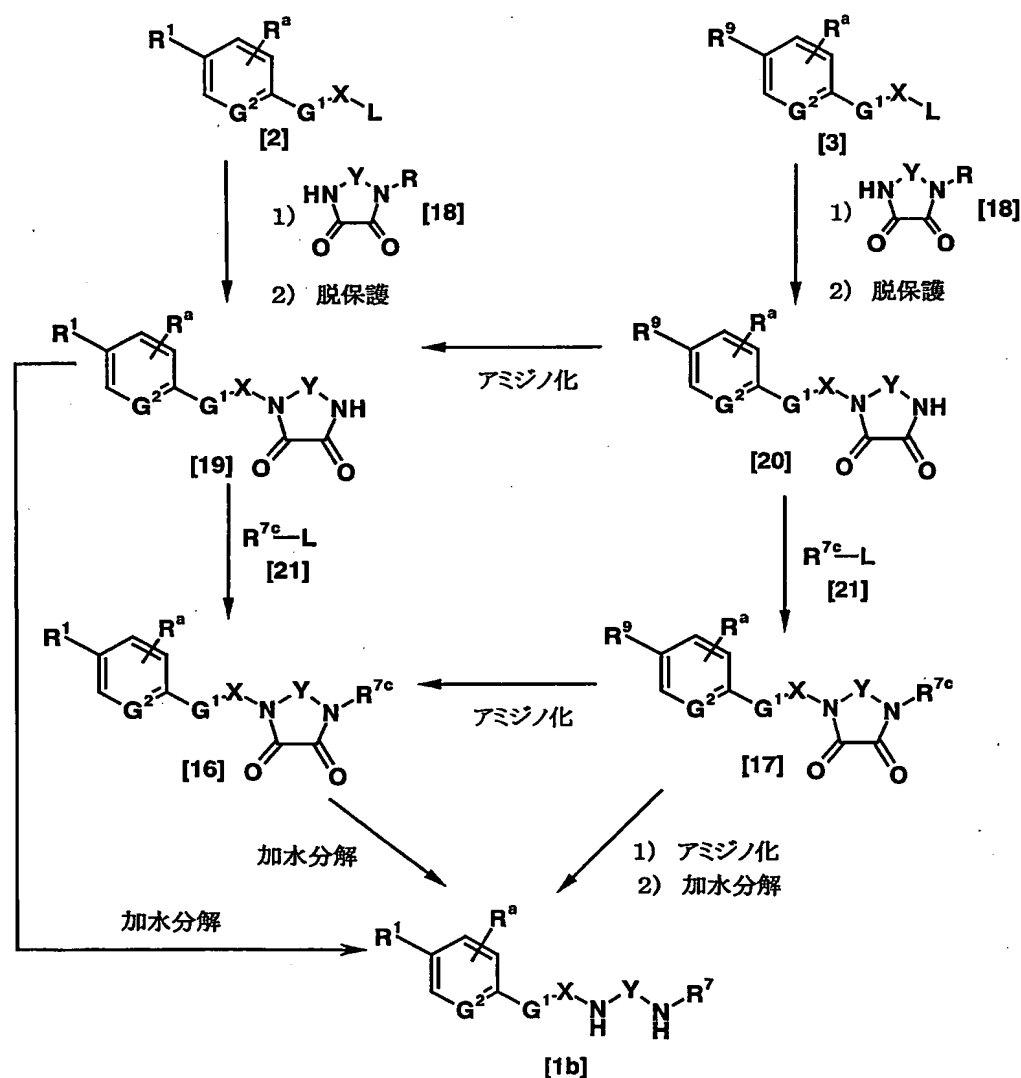
一般式 [17] の化合物は、製造法 4-a に準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式 [3] の化合物を一般式 [15] の化合物と反応させることにより製造することができる。

(4-d)

20 また、一般式 [1b] の化合物は、一般式 [17] の化合物を製造法 1-b または製造法 2 に準じてアミノ化し、ついで、製造法 4-b に準じ、加水分解反応に付すことにより製造することができる。

[製造法 5]

一般式 [1b] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^{7c} は、水素原子を除く R^7 と同じ置換基を； X 、 Y 、 R^a 、 R^1 、 R^7 、 L 、 R^9 、 G^1 および G^2 は、それぞれ前記と同様の意味を； R は、アミノ保護基を示す。」

一般式 [18] の化合物は、薬学雑誌、第 99 巻、第 929～935 頁、1979 年などに記載の方法またはそれに準じた方法で製造することができる。

一般式〔19〕および〔20〕の化合物は、たとえば、国際公開番号 WO96/16947 に記載の方法またはそれに準じた方法により、それぞれ一般式〔2〕および〔3〕の化合物を一般式〔18〕の化合物と反応させた後、アミノ保護基を脱保護することにより製造することができる。

- 5 また、一般式〔19〕の化合物は、製造法1-bまたは製造法2に準じて、一般式〔20〕の化合物をアミノ化することにより製造することもできる。

(5-a)

一般式〔16〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔19〕の化合物を一般式〔21〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

- 10 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、
15 テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。
20

- この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドおよびナトリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。
- 25

この反応に用いられる一般式〔21〕の化合物の使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルである。

この反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分間～24時間実施すればよい。

また、一般式〔16〕の化合物は、製造法1-bまたは製造法2に準じて、一般式〔17〕の化合物をアミノ化することにより製造することもできる。

5 (5-b)

一般式〔1b〕の化合物は、一般式〔16〕の化合物または一般式〔19〕の化合物を製造法4-bに準じて加水分解することにより得ることができる。

また、一般式〔1b〕の化合物は、一般式〔17〕の化合物を製造法1-bまたは製造法2に準じてアミノ化し、ついで、製造法4-bに準じて加水分解反

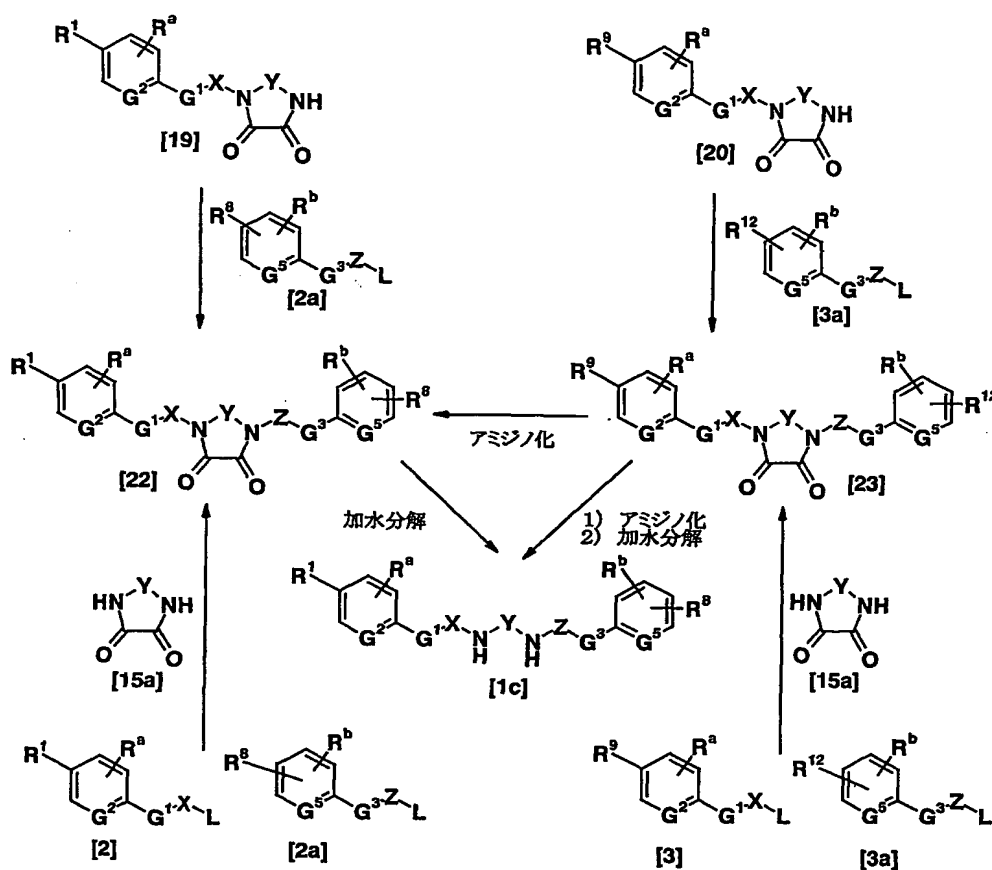
10 応に付すことにより製造することができる。

(5-c)

一般式〔17〕の化合物は、製造法5-aに準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式〔20〕の化合物を一般式〔21〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

[製造法 6]

一般式 [1 c] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、R¹²は、G³の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合するシアノ基、アミド基または保護または置換されていてもよいアミノ基を；X、Y、Z、R^a、R^b、R¹、R⁸、R⁹、L、G¹、G²、G³およびG⁵は、前記したと同様の意味を示す。」

(6-a)

- 10 一般式 [2 2] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [1 9] の化合物を一般式 [2 a] の化合物と反応させ、または、一般式 [2] の化合物に一般式 [1 5 a] の化合物を反応させることにより製造することができる。

これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであ

- れば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

- これらの反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドおよびナトリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1～3倍モルであればよい。

- この反応で用いる一般式〔2a〕の化合物の使用量は、一般式〔19〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1～5倍モルであればよい。
- また、一般式〔15a〕の化合物の使用量は、一般式〔2〕の化合物に対して0.5倍モル以上であればよい。

これらの反応は、0～200℃、好ましくは、0～150℃で1分間～24時間実施すればよい。

(6-b)

- また、一般式〔22〕の化合物は、製造法1-bまたは製造法2に準じて、一般式〔23〕の化合物をアミノ化することにより製造することもできる。

(6-c)

一般式〔23〕の化合物は、製造法6-aに準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式〔20〕の化合物を一般式〔3a〕の化合物と反応させるかまたは一

一般式 [3] の化合物に一般式 [1 5 a] の化合物を反応させることにより製造することができる。

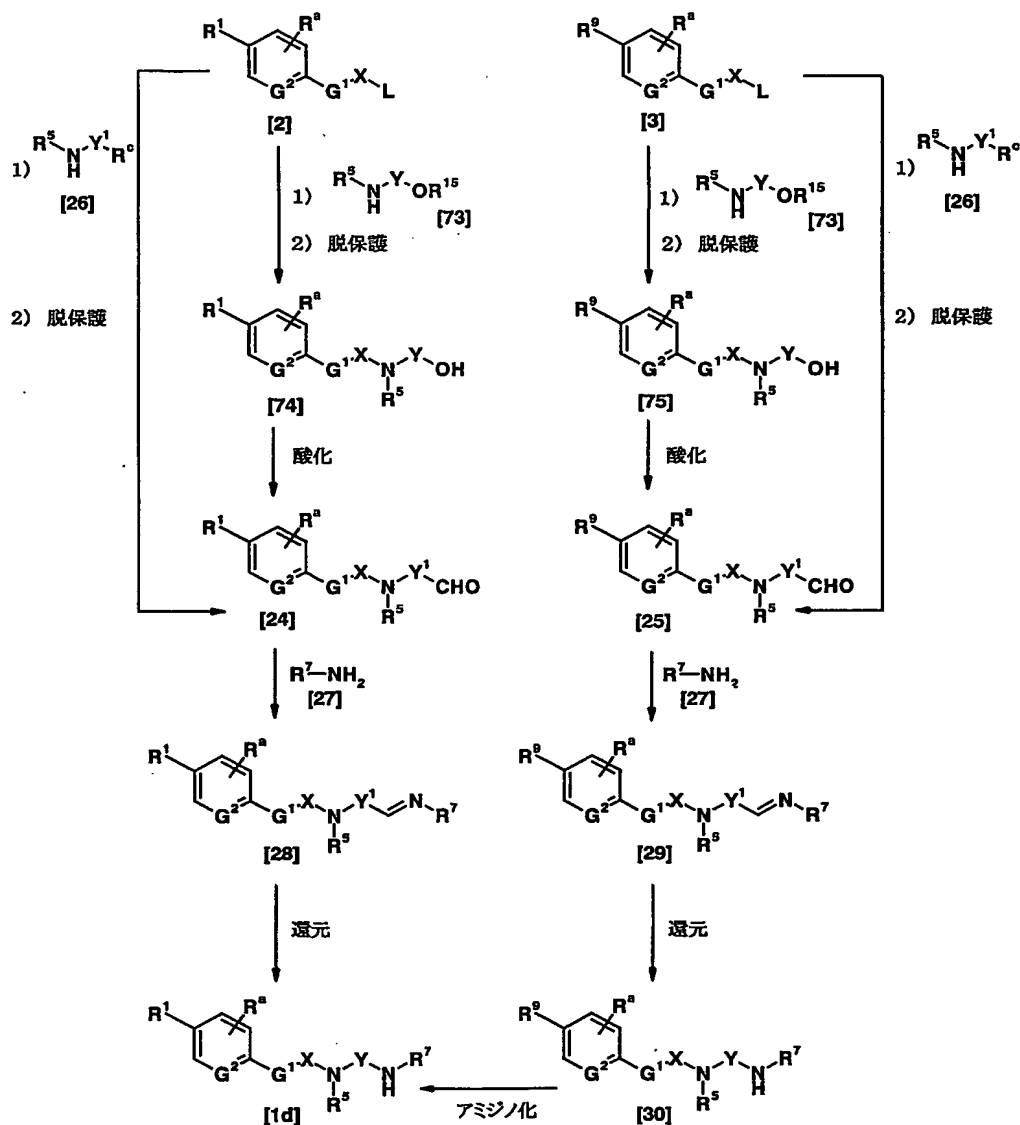
(6 - d)

一般式 [1 c] の化合物は、一般式 [2 2] の化合物を製造法 4 - b に準じて
5 加水分解することにより得ることができる。

また、一般式 [1 c] の化合物は、一般式 [2 3] の化合物を製造法 1 - b または製造法 2 に準じてアミノ化し、ついで、製造法 4 - b に準じて加水分解反応に付すことにより製造することができる。

〔製造法 7〕

一般式〔1d〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、R¹、R⁵、R⁷、R⁹、R^a、X、Y、G¹、G²およびLは、それぞれ前記と同様の意味を；R^cは、保護されたアルデヒド基を；R¹⁵は、水素原子またはヒドロキシル基の保護基を；Y¹は、置換されていてもよいC₁₋₅低級アルキレンまたはC₂₋₆アルケニレン基を示す。」

(7-a)

一般式〔24〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔2〕の化合物を一般式〔26〕の化合物と反応させた後、アルデヒド基の保護基を脱保護することにより製造することができる。

- 5 また、一般式〔24〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔2〕の化合物を一般式〔73〕の化合物と反応させた後、所望によりR¹⁵を脱離し、一般式〔74〕の化合物を得、さらに、一般式〔74〕の化合物を酸化反応に付すことにより製造することもできる。

- 10 一般式〔74〕の化合物の酸化反応は、たとえば、「有機化学実験のてびき〔3〕－合成反応〔I〕－」（化学同人）、第1～5頁に記載されている方法に従い、行えばよい。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、
15 クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；並びにアセトンおよび2-ブタノ
20 ンなどのケトン類などが挙げられ、これらは混合して使用しても良い。

- この反応に用いられる酸化剤または酸化方法としては、たとえば、コリンズ（Collins）試薬（酸化クロム（IV）-ピリジン）、ピリジニウム クロロクロメート（PCC）およびピリジニウム ジクロメート（PDC）などのクロム酸類；アルコキシスルホニウム塩を経由する方法（DMSO 酸化）；ジャーナル・オブ・オー
25 ガニック・ケミストリー（J. Org. Chem.）、第48巻、第4155～4156頁、1983年、に記載されているデス・マーティン（Dess-Martin）試薬などが挙げられる。

酸化剤の使用量は、酸化剤の種類により異なるが、たとえば、一般式〔74〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、クロム酸類では大過剰、それ以外は1～5倍モルであればよい。

(7-b)

一般式〔28〕の化合物は、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔24〕の化合物を一般式〔27〕の化合物と脱水反応に付すことにより製造することができる。

- 5 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。
- 10
- 15

この反応で所望により使用される脱水剤としては、たとえば、無水硫酸マグネシウム、硫酸ナトリウム、塩化カルシウム、ゼオラムおよびモレキュラーシーブスなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して1~50倍量(W/W)、好ましくは、1~10倍量(W/W)であればよい。

- 20 この反応で用いる一般式〔27〕の化合物の使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

(7-c)

- 25 一般式〔1d〕の化合物は、一般式〔28〕の化合物を還元反応に付すことにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-ヘ

キサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化スズ化合物、ボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物などが挙げられ、その使用量は、還元剤の種類により異なるが、たとえば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式〔28〕の化合物に対して0.25倍モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

また、還元反応として、金属触媒を用いた接触水素添加反応を用いてもよく、その際、使用する金属触媒としては、酸化パラジウム、酸化白金、パラジウム-炭素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔28〕および〔29〕の化合物に対して0.001~1倍量(W/W)、好ましくは、0.01~0.5倍量(W/W)であればよい。

この反応は、通常、-50~120℃、好ましくは、0~80℃で、10分間~24時間実施すればよい。

(7-d)

一般式〔1d〕の化合物は、一般式〔28〕の化合物を単離することなく、一般式〔24〕の化合物と一般式〔27〕の化合物を還元的アミノ化反応により製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、

イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

- 10 この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.)、第43巻、第27~58頁、2000年に記載されている水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化スズ化合物、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ジボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、
- 15 水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物；などが挙げられ、その使用量は、還元剤の種類により異なるが、たとえば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウムの場合、一般式〔24〕の化合物に対して1倍モル以上であればよく、
- 20 好ましくは、1~5倍モルであればよい。

また、還元反応として、金属触媒を用いた接触水素添加反応を用いてもよく、その際、使用する金属触媒としては、酸化パラジウム、酸化白金、パラジウム-炭素などが挙げられ、その使用量は、一般式〔24〕および〔25〕の化合物に対して0.001~1倍量(W/W)、好ましくは、0.01~0.5倍量(W/W)であればよい。

25

この反応は、通常、-50~120℃、好ましくは、0~80℃で、10分間~24時間実施すればよい。

(7-e)

一般式〔25〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔3〕の化合物を

一般式〔26〕の化合物と反応させた後、アルデヒド基の保護基を脱保護することにより製造することができる。

- また、一般式〔25〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔3〕の化合物を一般式〔73〕の化合物と反応させた後、所望により R^{15} を脱離することにより、一般式〔75〕の化合物を得、ついで、製造法7-aに準じて、一般式〔75〕の化合物を酸化反応に付すことにより製造することができる。

一般式〔29〕の化合物は、製造法7-bに準じて、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔25〕の化合物を一般式〔27〕の化合物と脱水反応に付すことにより製造することができる。

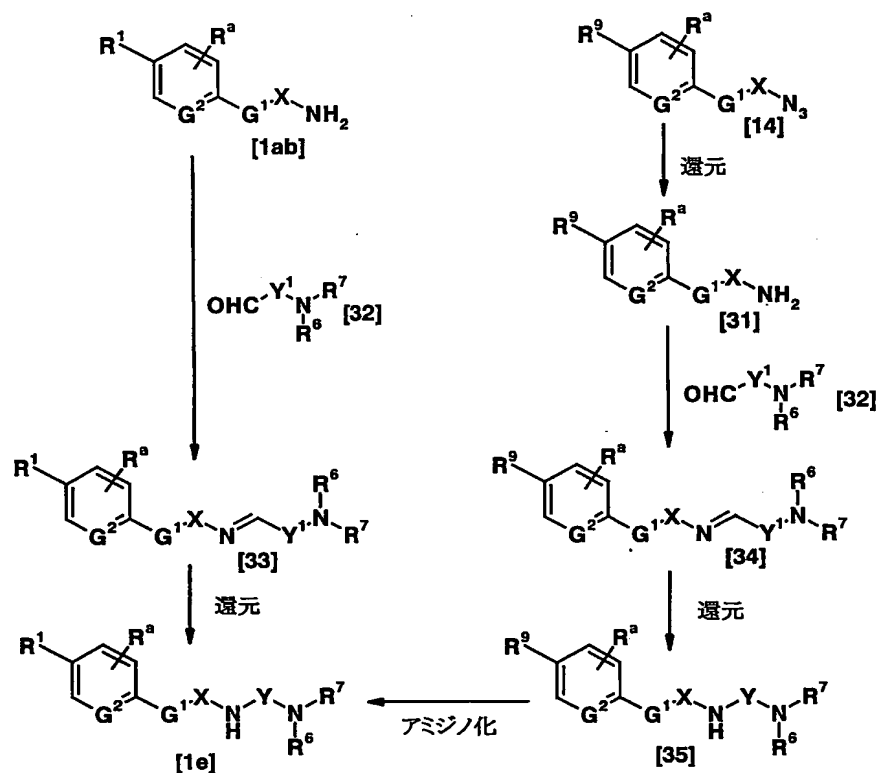
- 10 一般式〔30〕の化合物は、製造法7-cに準じて、一般式〔29〕の化合物を還元することにより製造することができる。

また、一般式〔30〕の化合物は、製造法7-dに準じて、一般式〔24〕の化合物と一般式〔27〕の化合物を還元的アミノ化に付すことにより製造することもできる。

- 15 一般式〔1d〕の化合物は、一般式〔30〕の化合物を製造法1-bまたは製造法2に準じて、アミジノ化することにより製造することができる。

[製造法 8]

一般式 [1 e] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^1 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 X 、 Y 、 Y^1 、 G^1 および G^2 は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

(8-a)

- 一般式 [3 3] の化合物は、脱水剤の存在下または不存在下、一般式 [1 a b] の化合物を一般式 [3 2] の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。
- 10

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、 N,N -ジメチルホルムアミド、 N,N -ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラ
- 15

ン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

- 5 この反応で所望により使用される脱水剤としては、たとえば、無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブス、硫酸ナトリウム、ゼオラムおよび塩化カルシウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔1 a b〕の化合物に対して1~50倍量（W/W）、好ましくは、1~10倍量（W/W）であればよい。

- 10 この反応で用いる一般式〔3 2〕の化合物の使用量は、一般式〔1 a b〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

（8-b）

- 15 一般式〔1 e〕の化合物は、一般式〔3 3〕の化合物を還元反応に付すことにより得ることができる。

- 20 この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、*n*-プロパノール、イソプロパノール、*n*-ブタノール、イソブタノール、*tert*-ブタノール、*n*-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N,N*-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。
- 25

この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化スズ化合物、ボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カ

リウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物などが挙げられる。

この反応に用いられる還元剤の使用量は、還元剤の種類により異なるが、たとえば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式〔3 3〕の化合物に対して 0.25 倍モル以上であればよく、好ましくは、1～5 倍モルであればよい。

この還元反応は、通常、 $-50\sim 120^{\circ}\text{C}$ 、好ましくは、 $0\sim 80^{\circ}\text{C}$ で 10 分間～24 時間実施すればよい。

また、一般式〔1 e〕の化合物は、一般式〔3 5〕の化合物を製造法 1－b または製造法 2 に準じてアミノ化することにより製造することもできる。

10 (8－c)

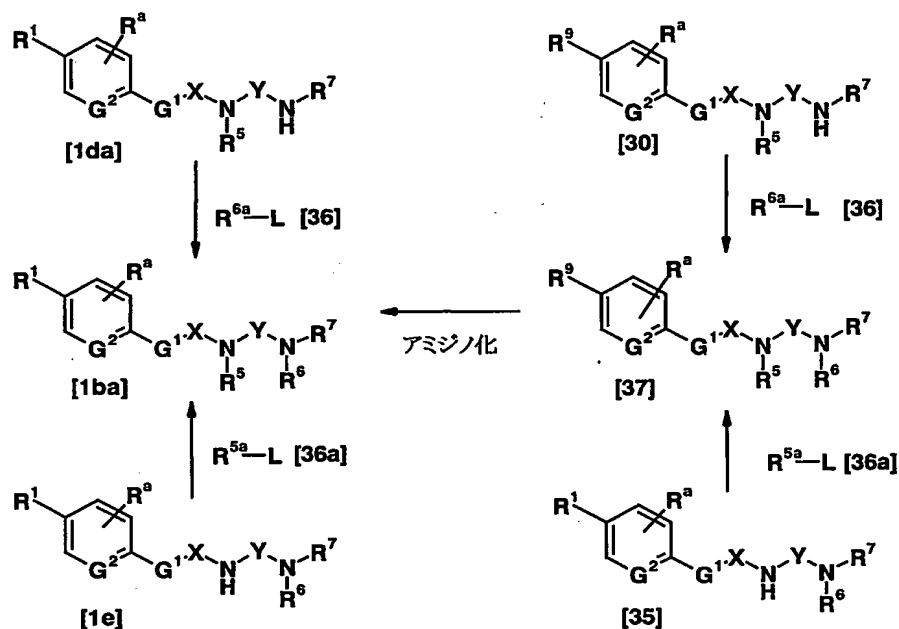
一般式〔3 1〕の化合物は、一般式〔1 4〕の化合物を製造法 3－a に準じた方法により還元することにより、製造することができる。

一般式〔3 4〕の化合物は、製造法 7－b に準じた方法により、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔3 1〕の化合物を一般式〔3 2〕の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

一般式〔3 5〕の化合物は、一般式〔3 4〕の化合物を製造法 8－a に準じて還元することにより製造することができる。

〔製造法 9〕

一般式〔1 b a〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 R^a 、 X 、 Y 、 G^1 、 G^2 および L は、それぞれ前記と同様の意味を； R^{5a} および R^{6a} は、同一または異なってアミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」
(9-a)

- 一般式〔1 b a〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔1 d a〕
10 の化合物を一般式〔3 6〕の化合物と反応させるかまたは一般式〔1 e〕の化合物を一般式〔3 6 a〕の化合物を反応させることにより製造することができる。

- この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類； N,N -ジメチルホルムアミド、 N 、
15 N -ジメチルアセトアミドおよび 1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、

テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、トリエチルアミンおよびピリジンなどが挙げられ、塩基の使用量は、一般式 [1 d a] または一般式 [1 e] の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3 倍モルであればよい。

この反応で用いる一般式 [3 6] または一般式 [3 6 a] の化合物の使用量は、一般式 [1 d a] または一般式 [1 e] の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~3 倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で 1 分間~24 時間実施すればよい。

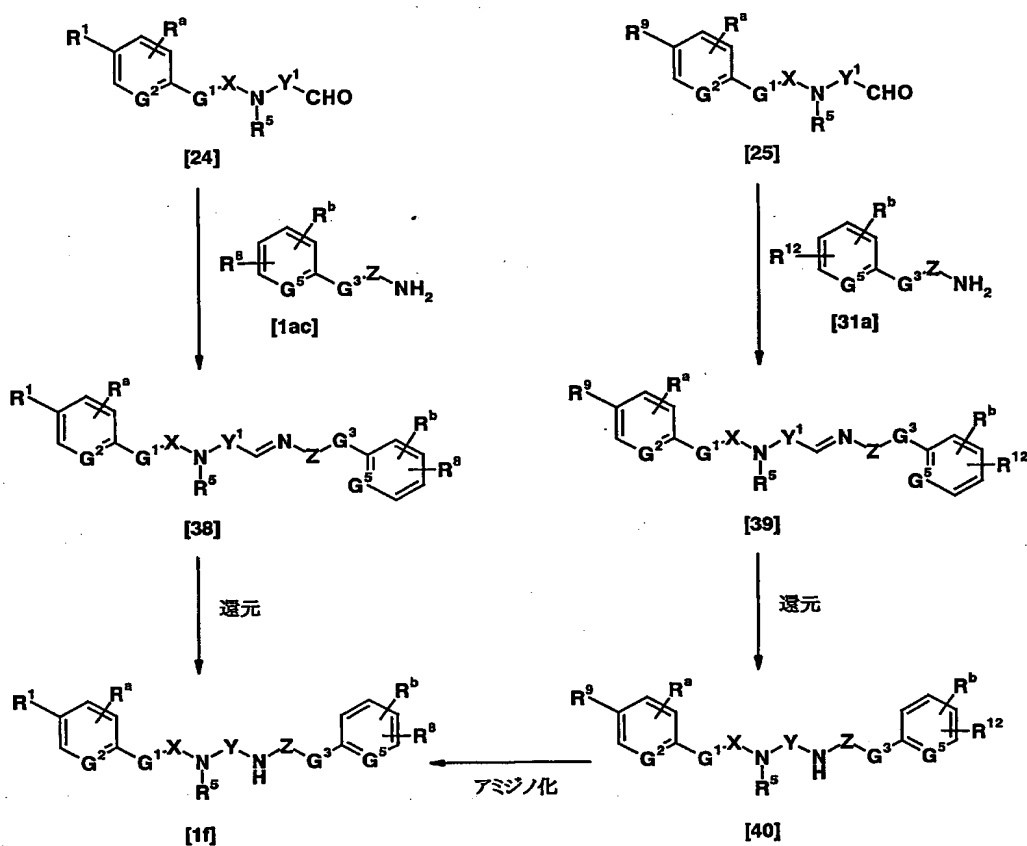
(9-b)

一般式 [3 7] の化合物は、製造法 9-a に準じて、塩基の存在下または不存在下、一般式 [3 0] の化合物を一般式 [3 6] の化合物と反応させるか、または、一般式 [3 5] の化合物を一般式 [3 6 a] の化合物と反応させ、製造することができる。

また、一般式 [1 b a] の化合物は、一般式 [3 7] の化合物を製造法 1-b または製造法 2 に準じてアミノ化することにより製造することもできる。

[製造法10]

一般式[1f]の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^1 、 R^5 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^a 、 R^b 、 X 、 Y 、 Y^1 、 Z 、 G^1 、 G^2 、 G^3 および G^5 は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

(10-a)

- 一般式[38]の化合物は、製造法7-bに準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式[24]の化合物を一般式[1ac]の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。
- 10

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよびtert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,

N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応で所望により使用される脱水剤としては、たとえば、無水硫酸マグネシウム、モレキュラーシーブス、硫酸ナトリウム、ゼオラムおよび塩化カルシウムなどが挙げられ、その使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して1~50倍量（W/W）、好ましくは、1~10倍量（W/W）であればよい。

この反応で用いる一般式〔1ac〕の化合物の使用量は、一般式〔24〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

（10-b）

一般式〔1f〕の化合物は、一般式〔38〕の化合物を製造法7-aに準じ、還元反応に付すことにより製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、n-プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、イソブタノール、tert-ブタノール、n-ヘキサノール、シクロペンタノール、シクロヘキサノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

この反応に用いられる還元剤としては、たとえば、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム、水素化スズ化合物、ボラン-テトラヒドロフラン錯体、ジボラン、ジアルキルボラン、ヒドロシランなどの金属水素化物；水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カリウム、水素化ホウ素カルシウムなどの水素化ホウ素錯化合物；水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム錯化合物などが挙げられる。

この反応に用いられる還元剤の使用量は、還元剤の種類により異なるが、たとえば、水素化ホウ素錯化合物の場合、一般式〔38〕の化合物に対して0.25倍モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルであればよい。

10 この還元反応は、通常、-50~120℃、好ましくは、0~80℃で、10分間~24時間実施すればよい。

また、一般式〔1f〕の化合物は、一般式〔40〕の化合物を製造法1-bまたは製造法2に準じてアミノ化することにより製造することもできる。

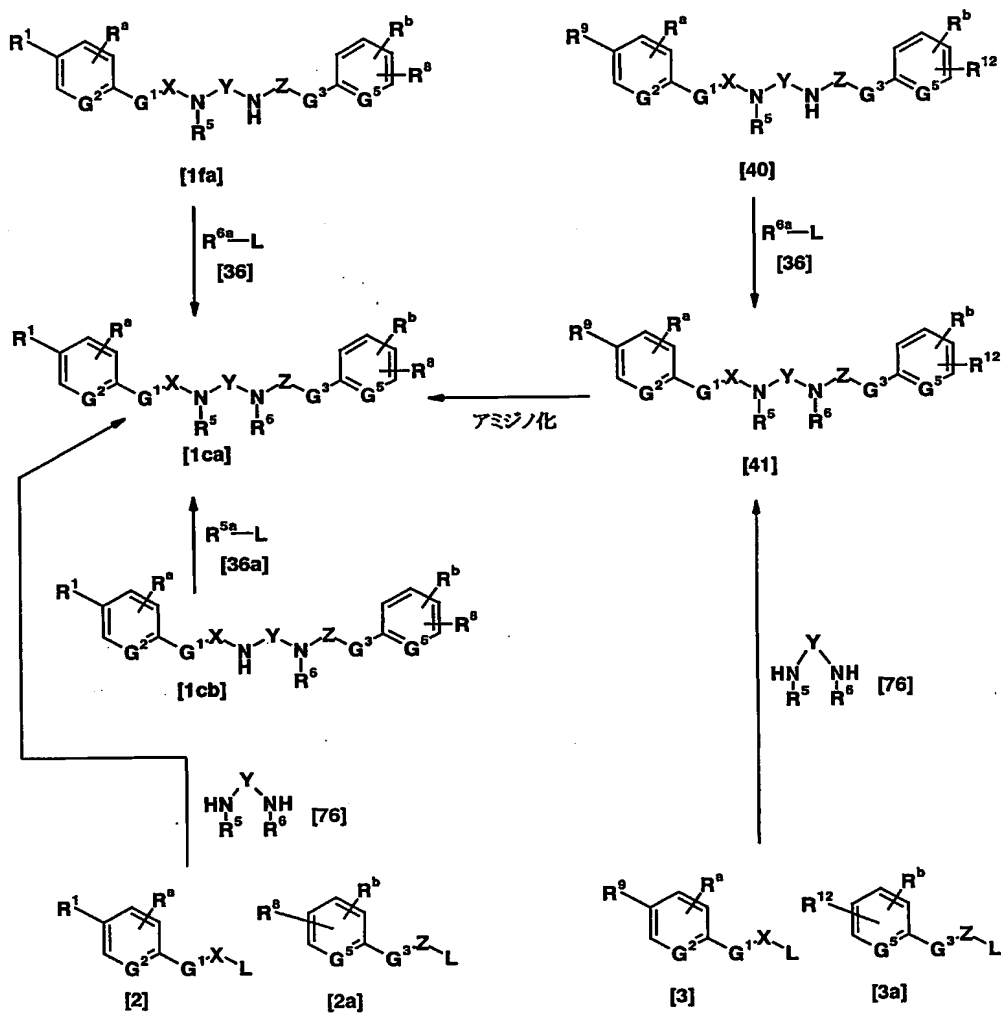
(10-c)

15 一般式〔39〕の化合物は、製造法7-bに準じ、脱水剤の存在下または不存在下、一般式〔25〕の化合物を一般式〔31a〕の化合物と脱水反応に付すことにより得ることができる。

一般式〔40〕の化合物は、一般式〔39〕の化合物を製造法7-cに準じて還元することにより製造することができる。

[製造法 11]

一般式 [1ca] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^1 、 R^5 、 R^{5a} 、 R^6 、 R^{6a} 、 R^8 、 R^9 、 R^{12} 、 R^a 、 R^b 、 X 、 Y 、 Z 、 G^1 、 G^2 、 G^3 、 G^5 および L は、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

(11-a)

- 一般式 [1ca] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [1fa] の化合物を一般式 [36] の化合物と反応させるかまたは一般式 [1cb] の化合物を一般式 [36a] の化合物と反応させることによって製造できる。
- 10

これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび tert-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。

これら反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム tert-ブトキシドおよびナトリウム tert-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられ、塩基の使用量は、一般式 [1 f a]、[1 c b] の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3 倍モルであればよい。

これらの反応で用いる一般式 [3 6]、[3 6 a] の化合物の使用量は、一般式 [1 f a]、[1 c b] の化合物に対してそれぞれ等モル以上であればよく、好ましくは、それぞれ 1~3 倍モルであればよい。

これら反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で 1 分間~24 時間実施すればよい。

また、一般式 [1 c a] の化合物は、製造法 6-a に準じて、一般式 [2] または [2 a] の化合物に一般式 [7 6] の化合物を反応せることによっても製造することができる。

また、一般式 [1 c a] の化合物は、一般式 [4 1] の化合物を製造法 1-b または製造法 2 に準じてアミジノ化することにより製造することができる。

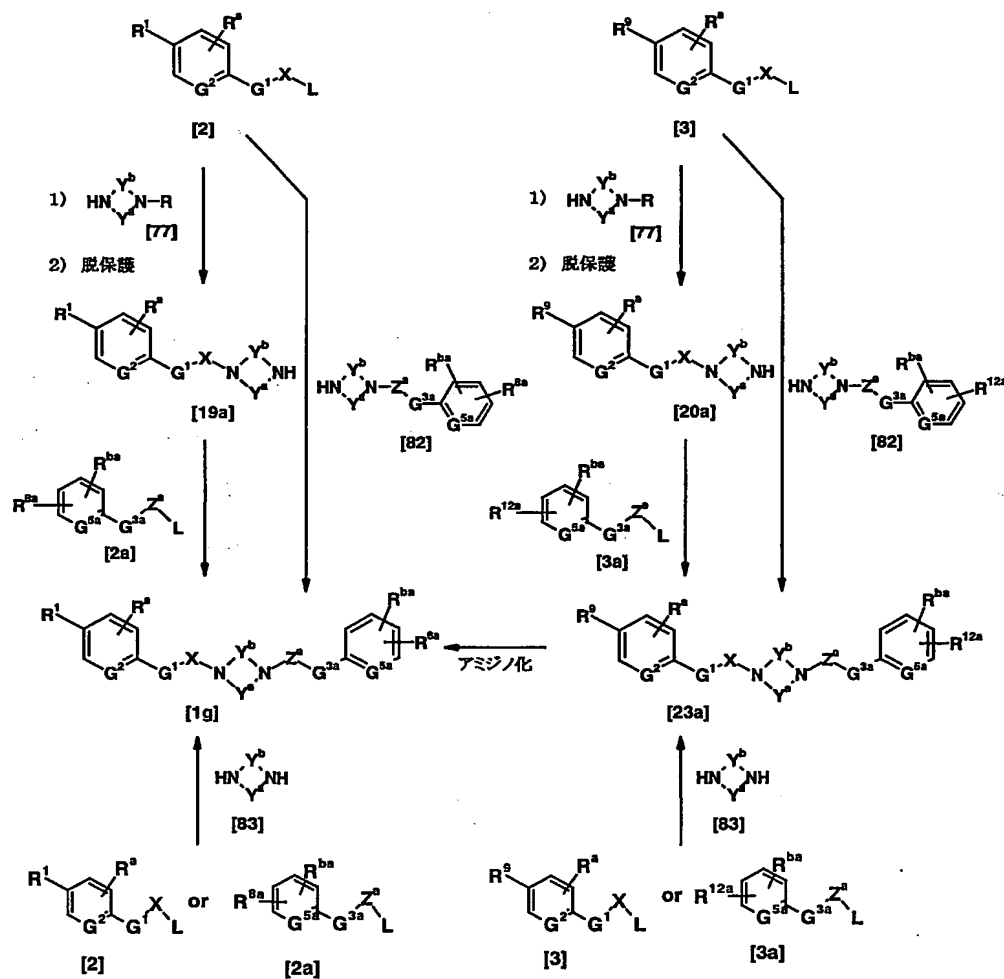
(1 1-b)

一般式〔41〕の化合物は、製造法11-aに準じ、塩基の存在下または不存在下、一般式〔40〕の化合物および一般式〔36〕の化合物と反応させるかまたはことによって製造できる。

また、一般式〔41〕の化合物は、製造法6-aに準じて、一般式〔3〕または〔3a〕の化合物に一般式〔76〕の化合物を反応させることによって製造することができる。

〔製造法12〕

一般式〔1g〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



〔式中、 R^{12a} は、シアノ基、アミド基および保護または置換されていてもよい

アミノ基を； R 、 R^1 、 R^{8a} 、 R^9 、 R^a 、 R^{ba} 、 X 、 Y^a 、 Y^b 、 Z^a 、 G^1 、 G^2 、 G^{3a} 、 G^{5a} および L は、前記したと同様の意味を示す。」

- 一般式〔19a〕および〔20a〕の化合物は、たとえば、国際公開番号 WO96/16947 に記載の方法またはそれに準じた方法により、それぞれ一般式〔2〕
5 および〔3〕の化合物を一般式〔77〕の化合物と反応させた後、二級アミノ保護基を常法により脱離することにより製造することができる。

(12-a)

- 一般式〔1g〕の化合物は、製造法6-aに準じて、一般式〔19a〕の化合物を一般式〔2a〕と反応させるかまたは一般式〔2〕の化合物を一般式〔82〕
10 の化合物と反応させることにより製造できる。

また、一般式〔1g〕の化合物は、製造法6-aに準じて、一般式〔2〕または〔2a〕の化合物を一般式〔83〕の化合物と反応させることによっても製造することができる。

(12-b)

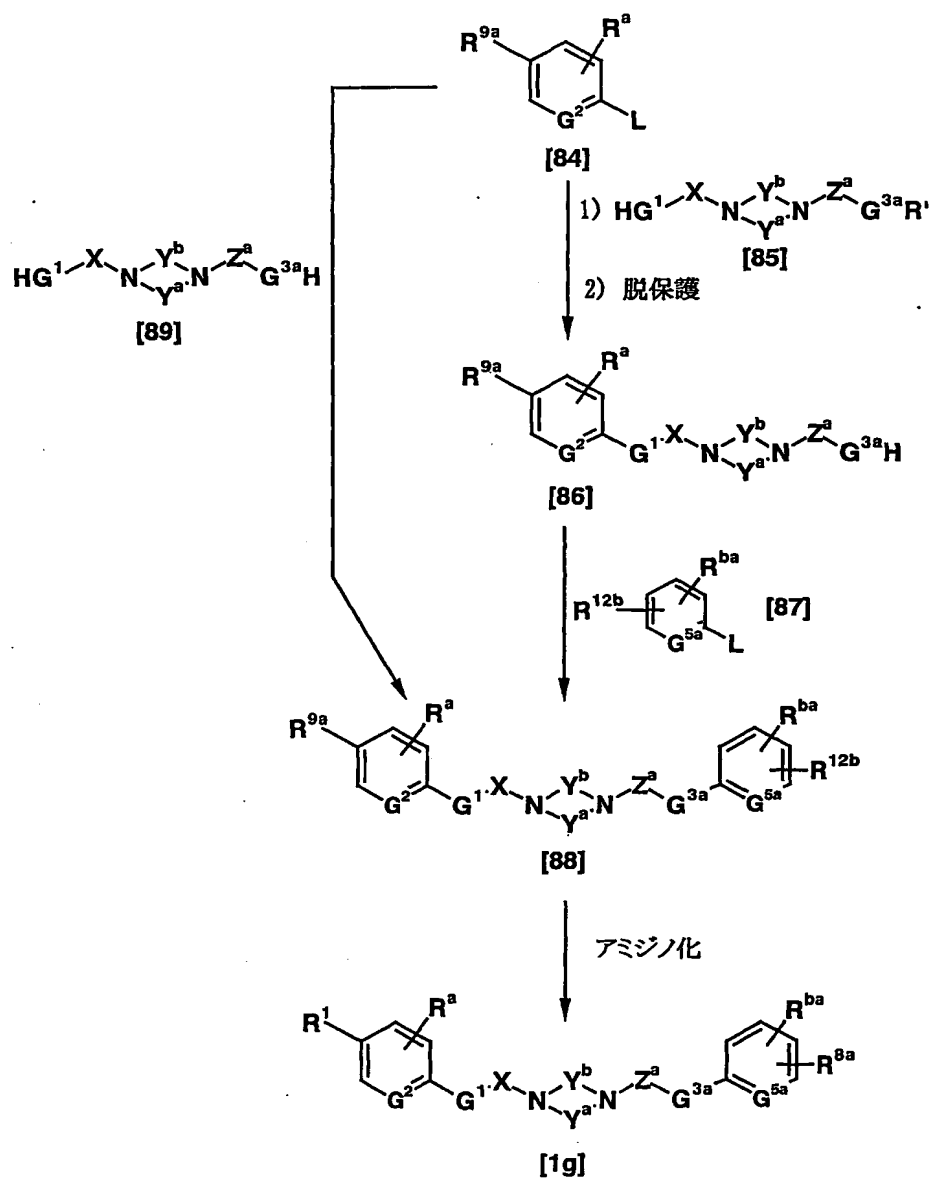
- 一般式〔23a〕の化合物は、製造法6-aに準じて、一般式〔20a〕の化合物を一般式〔3a〕と反応させるかまたは一般式〔3〕の化合物を一般式〔82〕の化合物と反応させることにより製造できる。

- また、一般式〔23a〕の化合物は、製造法6-aに準じて、一般式〔3〕または〔3a〕の化合物を一般式〔83〕の化合物と反応させることによっても製造
20 することができる。

また、一般式〔1g〕の化合物は、一般式〔23a〕の化合物を製造法1-bまたは製造法2に準じて、アミノ化することにより製造することができる。

〔製造法 13〕

一般式〔1g〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^1 、 R^{8a} 、 R^a 、 R^{ba} 、 X 、 Y^a 、 Y^b 、 Z^a 、 G^1 、 G^2 、 G^{3a} 、 G^{5a} および L は、それぞれ前記と同様の意味を； R^{9a} および R^{12b} は、シアノ基を； R' は、アミノ、ヒドロキシルまたはチオール基の保護基を示す。」

(13-a)

一般式〔86〕の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式〔84〕の化合物を一般式〔85〕の化合物と反応させた後、脱保護することにより製造することができる。

- 5 これらの反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであれば特に限定されないが、たとえば、メタノール、エタノール、イソプロパノールおよび *tert*-ブタノールなどのアルコール類；N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドおよび1-メチル-2-ピロリドンなどのアミド類；塩化メチレン、クロロホルムおよびジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジオキサン、
10 テトラヒドロフラン、アニソール、ジエチレングリコールジエチルエーテルおよびエチレングリコールモノメチルエーテルなどのエーテル類；アセトニトリルなどのニトリル類；アセトンおよび2-ブタノンなどのケトン類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらは混合して使用してもよい。
15

- この反応で所望により使用される塩基としては、たとえば、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシドおよびナトリウム *tert*-ブトキシドなどの金属アルコキシド類；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウムおよび
20 水素化カリウムなどの無機塩基；トリエチルアミンおよびピリジンなどの有機塩基が挙げられ、塩基の使用量は、一般式〔85〕の化合物に対して、等モル以上であればよく、好ましくは、1~3倍モルであればよい。

この反応に用いられる一般式〔84〕の化合物の使用量は、一般式〔85〕の化合物に対して等モル以上であればよく、好ましくは、1~5倍モルである。

- 25 この反応は、0~200℃、好ましくは、0~150℃で1分間~24時間実施すればよい。

また、R'で示されるアミノ、ヒドロキシルまたはチオール基の保護基の除去は、公知の方法で行えばよい。

(13-b)

一般式〔88〕の化合物は、製造法13-aに準じて、一般式〔86〕の化合物を一般式〔87〕の化合物と反応させるかまたは一般式〔84〕の化合物を一般式〔89〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

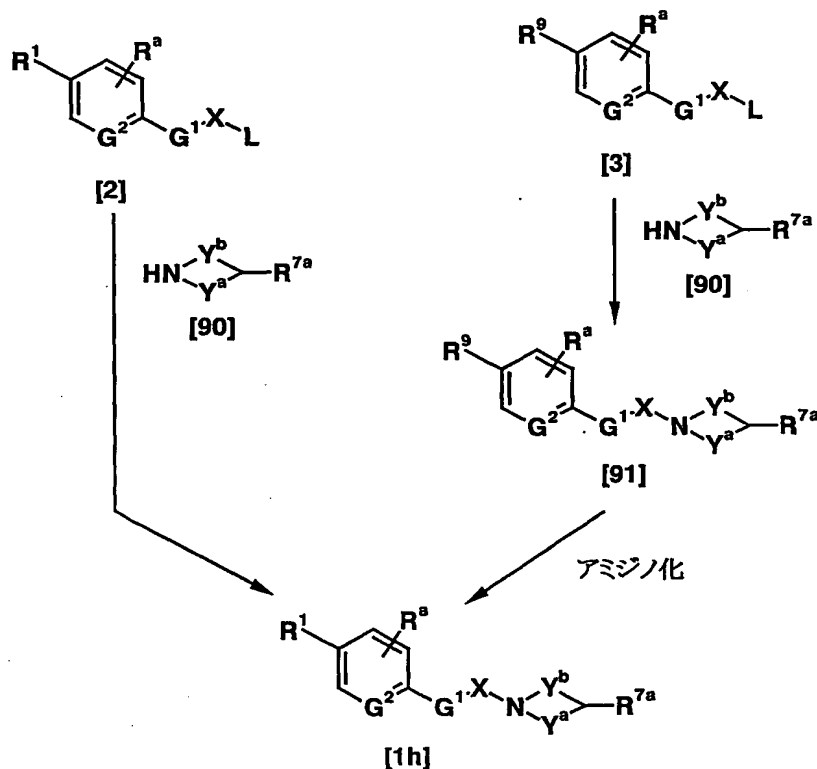
この反応に用いられる一般式〔84〕の化合物の使用量は、一般式〔89〕の化合物に対して2モル以上であればよく、好ましくは、2~5倍モルである。

(13-c)

一般式〔1g〕の化合物は、製造法1-bおよび製造法2に準じて、一般式〔88〕の化合物をアミノ化することにより製造することができる。

〔製造法14〕

10 一般式〔1h〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



「式中、 R^1 、 R^{7a} 、 R^9 、 R^a 、X、 Y^a 、 Y^b 、 G^1 、 G^2 およびLは、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

15 一般式〔1h〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔2〕の化合物を

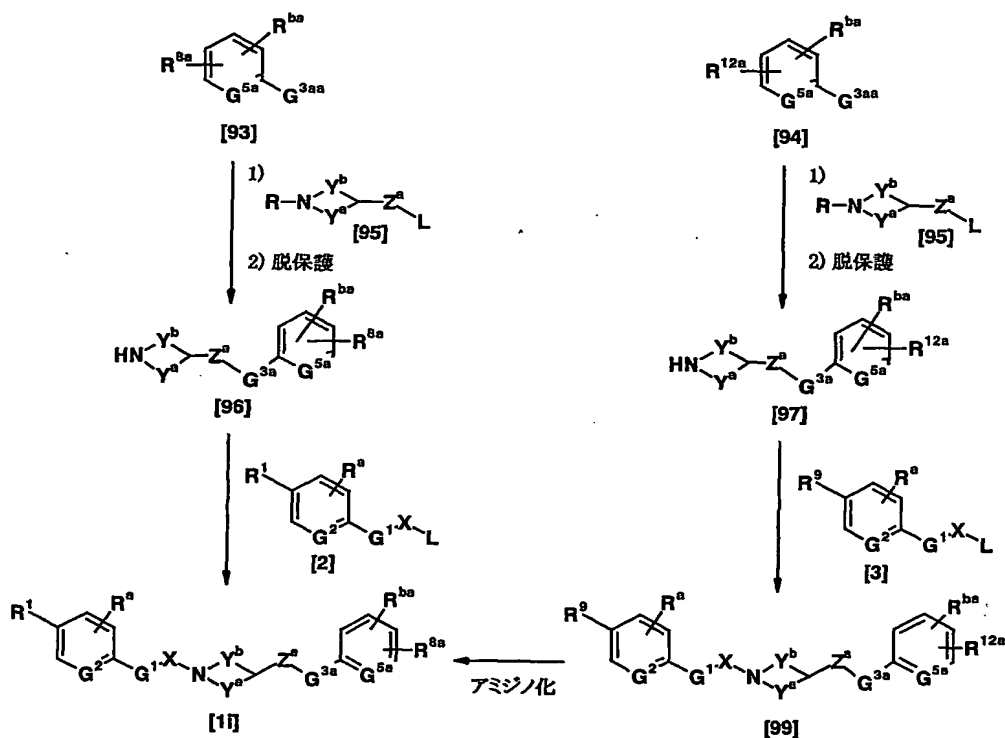
一般式〔90〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

また、一般式〔1h〕の化合物は、製造法1-bまたは製造法2に準じて一般式〔91〕の化合物をアミノ化することにより製造することができる。

一般式〔91〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔3〕の化合物を
5 一般式〔90〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

〔製造法15〕

一般式〔1i〕の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 10 「式中、G^{3aa}は、ヒドロキシル基、アミノ基またはチオール基を；R、R¹、R^{8a}、R⁹、R^{12a}、R^a、R^{ba}、X、Y^a、Y^b、Z^a、G¹、G²、G^{3a}、G⁵
aおよびLは、それぞれ前記と同様の意味を示す。」

(15-a)

- 一般式〔96〕の化合物は、製造法1-1に準じて、一般式〔93〕の化合物
15 を一般式〔95〕の化合物と反応させた後、二級アミンの保護基を公知の方法で

脱保護することにより製造することができる。

一般式〔95〕の化合物としては、たとえば、ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー（J. Med. Chem.）、第44巻、第2707～2717頁、2001年に記載されている1-tert-ブトキシカルボニル-4-（ヨードメチル）ピペリジン
5 や1-tert-ブトキシカルボニル-4-（ヨードエチル）ピペリジン、1-ベンジル-4-（2-クロロエチル）ピペリジン；同第37巻、第2537～2551頁、1994年に記載されている4-〔1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル〕ブチルプロマイド、3-〔1-（tert-ブトキシカルボニル）ピペリジン-4-イル〕プロピルプロマイド；同第42巻、第677～690頁、1999年に
10 記載されている1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-（メタンスルホニルオキシメチル）ピロリジン、1-（tert-ブトキシカルボニル）-3-（メタンスルホニルオキシ）ピロリジン；米国特許第9311623号に記載されている1-tert-ブトキシカルボニル-4-（ヒドロキシメチル）ピペリジン メシレートなどが挙げられる。

15 (15-b)

一般式〔97〕の化合物は、製造法1-1に準じて、一般式〔94〕の化合物を一般式〔95〕の化合物と反応させた後、二級アミンの保護基を脱保護することにより製造することができる。

一般式〔99〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔97〕の化合物
20 を一般式〔3〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

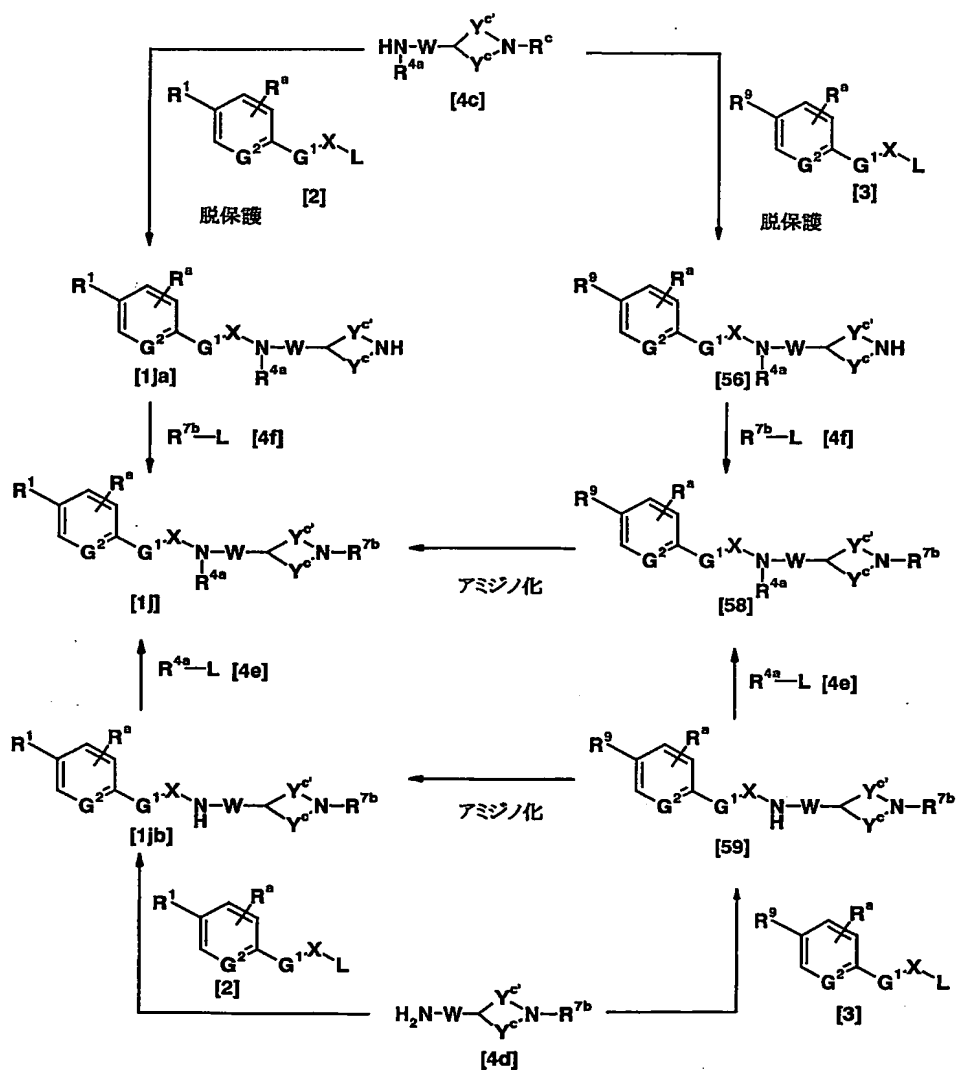
(15-c)

一般式〔1i〕の化合物は、製造法1-aに準じて、一般式〔96〕の化合物を一般式〔2〕の化合物と反応させることにより製造することができる。

また、一般式〔1i〕の化合物は、製造法1-bまたは製造法2に準じて、
25 一般式〔99〕の化合物をアミノ化することにより製造することもできる。

[製造法 16]

一般式 [1 j] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



- 5 「式中、 R^a 、 R^1 、 R^{7b} 、 R^9 、 X 、 G^1 、 G^2 、 Y^c 、 $\text{Y}^{c'}$ 、 L および W は、それぞれ前記と同様の意味を； R^c はアミノ保護基を； R^{4a} は、 R^c と異なるアミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」

(16-a)

一般式 [1 j a] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [2] の化合物と一般式 [4 c] の化合物を反応させた後、アミノ保護基の脱保護反応に付すことにより製造することができる。

また、一般式 [1 j b] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [2] の化合物と一般式 [4 d] の化合物を反応させることにより製造することができる。

これらの反応は、製造法 1-a に準じて行なえばよい。

一般式 [4 c] の化合物として、たとえば、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン、3-アミノ-1-ベンジルピロリジン、2-(アミノメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン、3-アミノ-1-ベンジルピペリジン [ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (J. Med. Chem.), 第 23 巻、第 848~851 頁、1980 年]、4-(アミノメチル)-1-ベンジルピペリジン [同第 37 巻、第 2721~2734 頁、1994]、4-(2-アミノエチル)-1-ベンジルピペリジン、2-(アミノメチル)-1-ベンジルピペリジン [同第 33 巻、第 1880~1887 頁、1990 年]、3-(アミノメチル)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン [同第 42 巻、第 677~690 頁、1999 年]、3-アミノ-1-ベンジルホモピペリジン [同第 39 巻、第 4704~4716 頁、1996 年]、4-アミノ-1-ベンジルホモピペリジン [同第 44 巻、第 1380~1395 頁、2001 年] などが挙げられる。

20 (16-b)

一般式 [1 j] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [1 j a]、[1 j b] の化合物と一般式 [4 f]、[4 e] の化合物をそれぞれ反応させることにより製造することができる。

これらの反応は、製造法 1-a に準じて行なえばよい。

25 (16-c)

一般式 [5 8] の化合物は、塩基の存在下または不存在下、一般式 [5 6]、[5 9] の化合物と一般式 [4 f]、[4 e] の化合物をそれぞれ反応させることにより製造することができ、一般式 [5 6]、[5 9] の化合物は、一般式 [3] の化合物を一般式 [4 c]、[4 d] の化合物とそれぞれ反応させることによって製造

することができる。

これらの反応は、製造法 1-a に準じて行なえばよい。

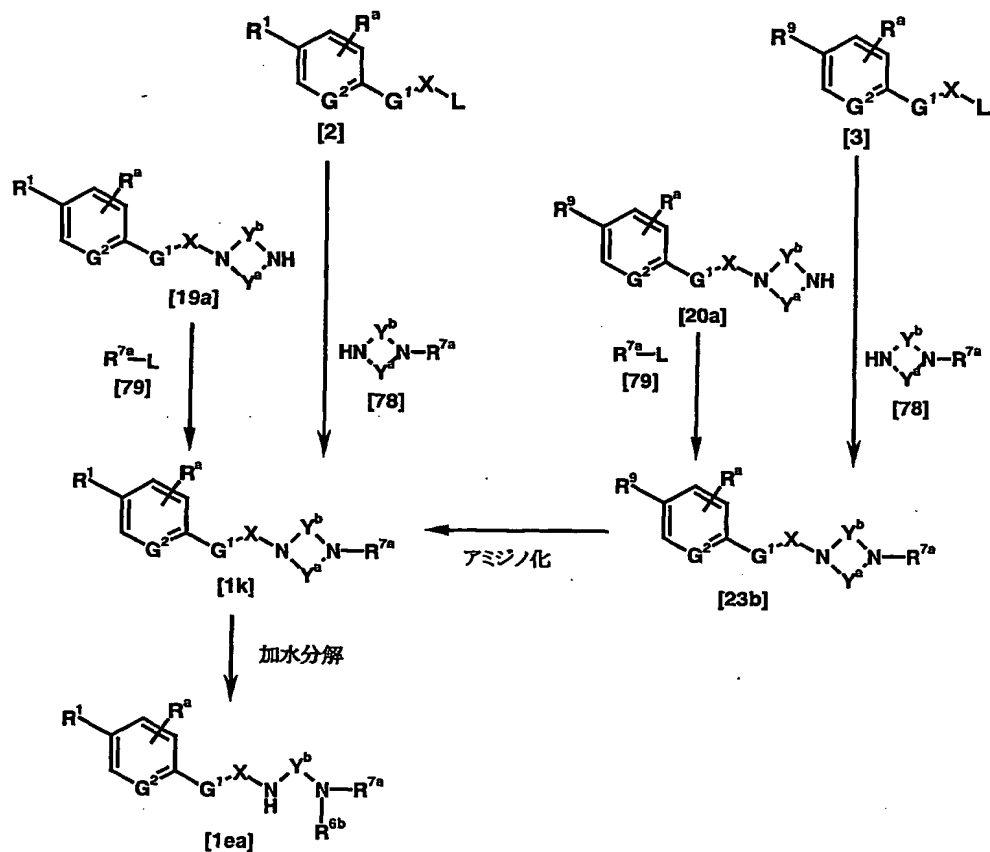
(16-d)

一般式 [1j]、[1jb] の化合物は、一般式 [58]、[59] の化合物をそれぞれアミノ化することにより製造できる。

アミノ化は、製造法 1-b または製造法 2 に準じて行なえばよい。

[製造法 17]

一般式 [1k] の化合物は、たとえば、以下の製造法により製造することができる。



10

「式中、 R^{6b} は、置換されていてもよいアルキル基を； R^1 、 R^{7a} 、 R^9 、 R^a 、 X 、 Y^a 、 Y^b 、 G^1 、 G^2 および L は、前記したと同様の意味を示す。」

(17-a)

一般式 [1 k] の化合物は、製造法 6 - a に準じて、一般式 [1 9 a] の化合物を一般式 [7 9] の化合物と反応させるかまたは一般式 [2] の化合物を一般式 [7 8] の化合物と反応させることにより製造できる。

(1 7 - b)

- 5 一般式 [2 3 b] の化合物は、製造法 6 - a に準じて、一般式 [2 0 a] の化合物を一般式 [7 9] の化合物と反応させるかまたは一般式 [3] の化合物を一般式 [7 8] の化合物と反応させることにより製造できる。

一般式 [1 k] の化合物は、一般式 [2 3 b] の化合物を製造法 1 - b または製造法 2 に準じて、アミノ化する事により製造することができる。

- 10 (1 7 - c)

一般式 [1 e a] の化合物は、製造法 4 - a に準じて、一般式 [1 k] の化合物を加水分解することにより製造できる。

上記した製造法 1 ~ 1 7 における各々の化合物は、それらの塩を使用することもでき、その塩としては、一般式 [1] の化合物で説明したと同様の塩が挙げら

- 15 れる。

上記した製造法 1 ~ 1 7 において得られた各々の製造中間体は、単離せずにつぎの反応に使用することもできる。

- 20 上記した製造法 1 ~ 1 7 における各々の化合物において、官能基、たとえば、アミノ基、環状アミノ基、ヒドロキシル基、アルデヒド基またはカルボキシル基などを有する化合物は、必要に応じ、予めこれらの基を通常の保護基で保護しておき、反応後、自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することもできる。

- 25 このようにして得られた一般式 [1] の化合物またはそれらの塩は、たとえば、縮合、付加、酸化、還元、転位、置換、ハロゲン化、脱水もしくは加水分解などの自体公知の反応に付すことによって、または、それらの反応を適宜組合わせることによって他の一般式 [1] の化合物またはその塩に誘導することができる。

また、上記した製造法における化合物において、異性体（たとえば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、これらの異性体も使用することができ、また、溶媒和物、水和物および種々の形状の結晶も使用することができる。

本発明化合物を医薬として用いる場合、通常、製剤化に使用される賦形剤、担体および希釈剤などの製剤補助剤を適宜混合してもよく、これらは常法にしたがって、錠剤、カプセル剤、散剤、シロップ剤、顆粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、粉体制剤、坐剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、貼付剤、軟膏剤または注射剤などの形態で経口または非経口で投与することができる。また投与方法、投与量および投与回数は、患者の年齢、体重および症状に応じて適宜選択することができ、通常、成人に対しては、経口または非経口（たとえば、注射、点滴および直腸部位への投与など）投与により、1日、0.01~1000mg/kgを1回から数回に分割して投与すればよい。

10 つぎに、本発明の代表的化合物についての薬理作用を説明する。

試験例1 抗真菌作用

日本医真菌学会抗真菌剤感受性試験小委員会が提案する抗真菌剤感受性試験法〔ジャパニーズ・ジャーナル・オブ・メディカル・マイコロジー (Japanese Journal of Medical Mycology)、第36巻、第1号、第62~64頁、1995年〕を参考にし、
15 微量液体希釈法により50%発育阻止濃度 (IC₅₀) を測定した。感受性測定培地には、シンセティック・アミノ・アシッド・メディウム、ファンガル (synthetic amino acid medium, fungal (SAAMF: (株) 日本生物材料センター製)) を用いた。サブロー寒天平板培地 (栄研化学) で、30℃、一夜培養したカンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) TIMM 1623 を滅菌生理食塩液に懸濁後、1×10⁴cells/mL
20 になるよう測定培地で希釈し、接種菌液とした。96穴マイクロプレート (平底: 住友ベークライト社製) に培地 175μL、被験薬 5μL (発育コントロールウェルには、薬剤希釈溶媒)、菌液 20μL を加え、ミキサーで攪拌した後、ウェルリーダー SME3400 (株式会社サイニクス社製) を使い、波長 630nm における初発濁度を測定した。35℃で培養し、36時間後に同様に終末濁度を測定した。薬剤の希
25 釈系列において、終末濁度から初発濁度を引いた値のうちで、発育コントロールの終末濁度から初発濁度を引いた値の50%値 (IC₅₀ 計算値) と同等またはそれ以下の濁度を示す被験薬濃度で最も低い薬剤濃度の値を IC₅₀ とした。各菌株に対する IC₅₀ 値の結果を表14に示す。

[表14]

実施例番号	IC ₅₀ (μ g/mL)	実施例番号	IC ₅₀ (μ g/mL)
2	2	25	0.0156
3-2	0.5	26	0.0625
5	0.25	27	0.0313
7	0.5	32	0.0313
9-2	0.5	40-2	0.0039
10	1	42	0.0156
19	0.125	43	0.0313
20	0.125	55	0.0156
21	0.25	56	0.0039
22	2	57	0.0313
23	2	58	0.0313
24	0.0078	74	0.125

試験例 2 カンジダ・アルビカンス (*Candida albicans*) によるマウス全身感染に対する治療効果

- カンジダ・アルビカンス TIMM 1623 をサブロー寒天平板培地 (栄研化学社製) 上、30℃で一夜培養した菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、 1×10^7 cells/mL の感染用菌液を調製した。この菌液を一群 5 匹の ICR 系雄性マウス (四週齢、体重 20 ± 1 g) の尾静脈に 0.2mL (2×10^6 CFU/マウス) 接種した。2 時間後、被験化合物を滅菌生理食塩液で 0.01mg/mL の濃度に調製した溶液 0.2mL を背部皮下に 1 回投与した。対照群のマウスには、同量の滅菌生理食塩液を投与した。
- 10 感染 14 日目までマウスの生死を観察し、対照群に対する治療群の累積生存匹数の割合 (T/C) を求め、延命効果の指標とした。

その結果、実施例 24 の化合物は、0.1mg/kg の投与で T/C が 180 であった。

試験例 3 カンジダ・アルビカンスによるマウス全身感染に対する治療効果

- カンジダ・アルビカンス TIMM 1623 をサブロー寒天平板培地 (栄研化学社製) 上、30℃で一夜培養した菌体を滅菌生理食塩液に懸濁し、 10^7 cells/mL 相当の感染用菌液を調製した。この菌液を一群 5 匹の ICR 系雄性マウス (四週齢、体重 20 ± 1 g) の尾静脈に 0.2mL 接種した。滅菌生理食塩液で 0.01mg/mL の濃度に調製した被験化合物溶液 0.2mL を感染 2 時間後に 1 回、翌日より 1 日 1 回 6 日間、計 7 回背部皮下に投与した。対照群のマウスには、同量の滅菌生理食塩液を投与し、感染 28 日目までの生存匹数を観察した。
- 20

その結果、感染 28 日目までに対照群が全例死亡するのに対し、実施例 24、実施例 40-2 および実施例 56 の化合物投与群は、それぞれ 3/5 例、4/5 例および 4/5 例が生存した。

実施例

つぎに、本発明を参考例および実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

5 なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、特に記載のないものは、B.W.シリカゲル、BW-127ZH（富士シリシア化学社製）を使用した。

各実施例において各略号は、以下の意味を有する。

d_6 -DMSO：重ジメチルスルホキシド

Me：メチル

10 Et：エチル

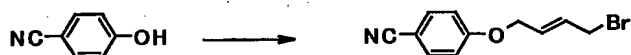
Bn：ベンジル

Ac：アセチル

Cbz：ベンジルオキシカルボニル

Boc：tert-ブトキシカルボニル

15 参考例 1

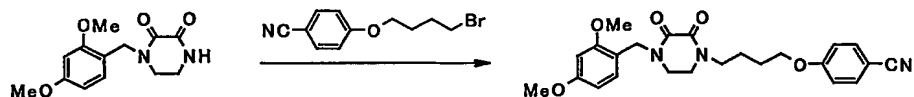


4-シアノフェノール 2.78g を 2-ブタノン 40mL に溶解させ、室温で炭酸カリウム 3.23g、1,4-ジブromo-2-ブテン 5.00g を加え、70℃で 4 時間攪拌した。不溶物をセライトで濾去した後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物を
20 シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝5：1〕で精製し、無色油状の 4-〔[(E)-4-ブromo-2-ブテニル] オキシ〕ベンゾニトリル 2.49g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 3.99(2H, dd, $J=7.3, 0.7\text{Hz}$), 4.61(2H, dd, $J=5.1, 0.7\text{Hz}$), 5.92-6.02(1H, m), 6.08(1H, dtt, $J=15.4, 7.3, 0.7\text{Hz}$), 6.92-6.98(2H, m), 7.56-

25 7.62(2H, m)

参考例 2



- 1 - (2,4-ジメトキシベンジル) - 2,3-ピペラジンジオン 0.79g を N,N-ジメチルホルムアミド 9.0mL に溶解させ、氷冷下、60% 水素化ナトリウム 0.12g を加え、室温で 2 時間撹拌した。氷冷下、4-(4-ブロモブトキシ)ベンゾニ
 5 トリル 0.84g の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 6.0mL を滴下し、室温で 75 分間撹拌した。反応混合物に水 30mL およびクロロホルム 30mL を加え、有機層を分取した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール=20:1] で精製し、白
 10 色固形物の 4-{4-[4-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]ブトキシ}ベンゾニトリル 1.16g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.70-1.90(4H,m), 3.42-3.48(4H,m), 3.53(2H,t,J=6.8Hz), 3.80(3H,s), 3.81(3H,s), 4.03(2H,t,J=5.7Hz), 4.63(2H,s), 6.42-6.48(2H,m), 6.90-6.94(2H,m), 7.24-7.28(1H,m), 7.50-7.59(2H,m)

15 参考例 3

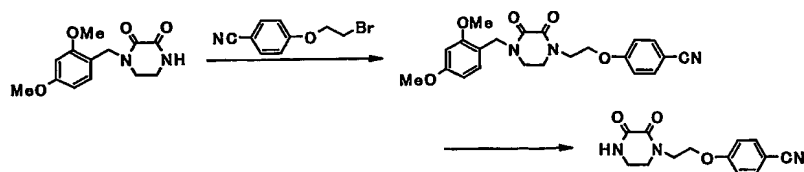


- 4-{4-[4-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジオキソ-1-ピ
 ペラジニル]ブトキシ}ベンゾニトリル 1.09g をアニソール 2.5mL に懸濁させ、
 室温下、トリフルオロ酢酸 12.5mL を加え、2 時間加熱還流した。反応終了後、
 20 減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: エタノール=30:1] で精製し、白色固形物の 4-[4-(2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)ブトキシ]ベンゾニトリル 0.30g を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.76-1.88(4H,m), 3.54-3.62(6H,m), 4.05(2H,t,J=5.6Hz),
 25 6.90-6.96(2H,m), 7.50-7.60(2H,m), 8.46(1H,brs)

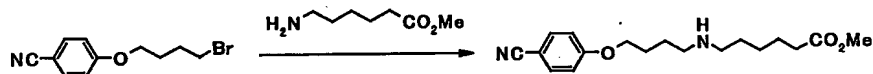
参考例 4

86

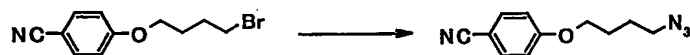


参考例 2～3 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 4 - [2 - (2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル) エトキシ] ベンゾニトリル
¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 3.55-3.60(2H,m), 3.75-3.82(2H,m), 3.91(2H,t,J=5.0Hz),
 5 4.27(2H,t,J=5.0Hz), 6.91-6.96(2H,m), 7.47(1H,brs), 7.57-7.63(2H,m)
 参考例 5



- 4 - (4-プロモプトキシ) ベンゾニトリル 0.50g をエタノール 5mL に溶解
 させ、6-アミノヘキサン酸メチルエステル塩酸塩 1.1g、トリエチルアミン
 10 1.4mL を順次加えた後、4時間加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、減
 圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に水 20mL を加え、酢酸エチル 20mL で
 5回抽出し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を
 留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; ク
 ロロホルム: メタノール=30:1] で精製し、無色油状の 6 - {[4 - (4-シア
 15 ノフェノキシ) プチル] アミノ} ヘキサン酸メチルエステル 0.65g を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.35-1.45(2H,m), 1.58-1.70(2H,m), 1.84-2.00(4H,m),
 2.05-2.20(2H,m), 2.30(2H,t,J=7.2Hz), 2.90-3.10(4H,m), 3.66(3H,s),
 4.02(2H,t,J=5.9Hz), 6.90-6.96(2H,m), 7.55-7.60(2H,m), 9.41(1H,brs).
 参考例 6



20

- 4 - (4-プロモプトキシ) ベンゾニトリル 0.80g をジメチルスルホキシド
 8.0mL に溶解させ、アジ化ナトリウム 0.23g を加え、室温で 12 時間攪拌した。
 反応混合物に水 30mL、酢酸エチル 20mL を加え、有機層を分取した。分取した
 有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒

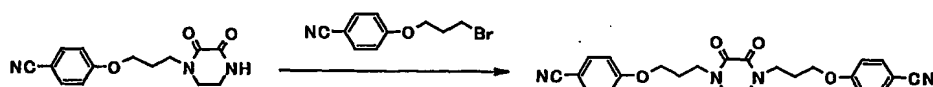
を留去し、無色油状の 4-(4-アジドブトキシ)ベンゾニトリル 0.71g を得た。

IR(ニート) cm^{-1} : 2224, 2098, 1606

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.74-1.96(4H,m), 3.38(2H,t,J=6.6Hz),

4.04(2H,t,J=6.1Hz), 6.90-6.98(2H,m), 7.56-7.62(2H,m)

5 参考例 7



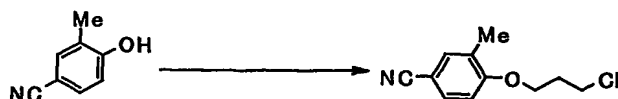
- 4-[3-(2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)-プロポキシ]-ベンゾニ
 トリル 2.19g を N,N-ジメチルホルムアミド 24.0mL に溶解させ、60%水素化ナ
 トリウム 0.32g を加え、室温で 1 時間攪拌した。氷冷下、4-(3-プロモ-
 10 プロポキシ)-ベンゾニトリル 1.92g の N,N-ジメチルホルムアミド溶液 8.0mL
 を滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に水 30mL およびクロロホルム
 30mL を加え、1mol/L 塩酸で pH1 に調整した後、有機層を分取した。得られた
 有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、
 減圧下に溶媒を留去し、白色固形物の 4-(3-{4-[3-(4-シアノフェ
 15 ノキシ)プロピル]-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル}プロポキシ)ベンゾ
 ニトリル 3.30g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2222, 1660, 1603

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.96-2.03(4H,m), 3.50(4H,t,J=6.8Hz), 3.55(4H,s),

4.09(4H,t,J=6.1Hz), 7.07-7.11(4H,m), 7.74-7.78(4H,m)

20 参考例 8



参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(3-クロロプロポキシ)-3-メチルベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.22(3H,s), 2.28-2.32 (2H,m), 3.77(2H,t,J=6.4Hz),

- 25 4.18(2H,t,J=5.9Hz), 6.87(1H,d,J=8.4Hz), 7.40-7.50(2H,m)

参考例 9



参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3-ブロモプロポキシ) - 3-メトキシベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.37-2.43(2H,m), 3.63(2H,t,J=6.3Hz), 3.88(3H,s),

5 4.21(2H,t,J=6.0Hz), 6.93(1H,d,J=8.3Hz), 7.09(1H,d,J=1.7Hz), 7.26-7.29(1H,m)

参考例 1 0



参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3-ブロモプロポキシ) - 2-フルオロベンゾニトリル

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.32-2.38(2H,m), 3.59(2H,t,J=6.3Hz),

4.17(2H,t,J=5.9Hz), 6.72-6.80(2H,m), 7.53(1H,d-d,J=7.6,8.5Hz)

参考例 1 1



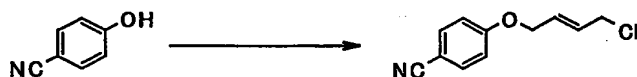
参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

15 4' - (3-クロロプロポキシ) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.24-2.30(2H,m), 3.77(2H,t,J=6.4Hz),

4.17(2H,t,J=5.8Hz), 6.99-7.02(2H,m), 7.51-7.55(2H,m), 7.62-7.69(4H,m)

参考例 1 2



20

参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - {[(E) - 4-クロロ-2-ブテニル] オキシ} ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 4.10-4.11(2H,m), 4.60-4.61(2H,m), 6.00-6.03(2H,m),

6.94-6.97(2H,m), 7.57-7.61(2H,m)

参考例 1 3

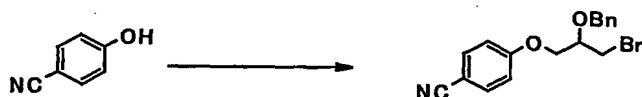


参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

5 4- (3-クロロ-2-メチルプロポキシ) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.16(3H,d,J=6.8Hz), 2.35-2.42(1H,m), 3.63-3.72(2H,m),
3.95-4.03(2H,m), 6.95-6.97(2H,m), 7.58-7.60(2H,m)

参考例 1 4

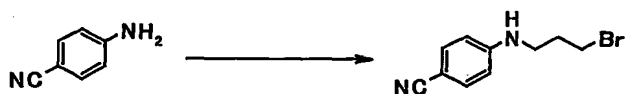


10 参考例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- [2- (ベンジルオキシ) - 3-プロモプロポキシ] ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 3.56-3.65(2H,m), 3.97-4.02(1H,m), 4.14-4.21(2H,m), 4.66,
4.76(2H,ABq,J=12.0Hz), 6.92-6.96(2H,m), 7.31-7.37(5H,m), 7.56-7.60(2H,m)

参考例 1 5



15

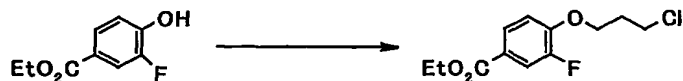
4-アミノベンゾニトリル 9.45g を 1, 3-ジプロモプロパン 20.3mL に懸濁させ、N,N-ジイソプロピルエチルアミン 21.0mL を加え、110℃で 2 時間攪拌した。反応終了後、反応液にクロロホルム、水、飽和重曹水を加えた後、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル= 5 : 1〕で精製し、淡黄色固形物の 4- [(3-プロモプロピル) アミノ] ベンゾニトリル 5.21g を得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.13-2.20(2H,m), 3.39(2H,t,J=6.6Hz),
3.50(2H,t,J=6.2Hz), 4.35(1H,s), 6.57-6.61(2H,m), 7.41-7.44(2H,m)

参考例 1 6

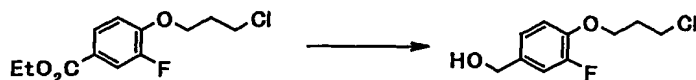
参考例 1 6 - 1



- 3-フルオロ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル 3.85g をアセトン 46mL に溶解後、
 5 室温で炭酸カリウム 2.89g および 1-ブプロモ-3-クロロプロパン 3.29g を加え、
 加熱還流下 5 時間攪拌した。さらに、炭酸カリウム 1.45g および 1-ブプロモ-3-
 クロロプロパン 1.65g を追加し、同温にて 4 時間攪拌後、室温まで冷却した。
 反応液をセライト濾過し、ろ液を減圧下にて濃縮後、得られた残留物をシリカゲ
 10 ルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=10：1〕に
 て精製し、無色油状物の 4-(3-クロロプロポキシ)-3-フルオロ安息香酸
 エチル 4.04g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.38(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 2.27-2.33(2H, m),
 3.78(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.25(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.35(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
 6.70(1H, t, $J=8.4\text{Hz}$), 7.74-7.82(2H, m)

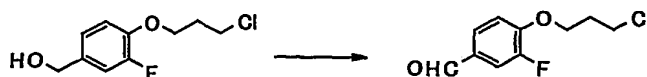
15 参考例 1 6 - 2



- 4-(3-クロロプロポキシ)-3-フルオロ安息香酸エチル 4.00g をテトラ
 ヒドロフラン 40mL に溶解後、氷冷下で、水素化アルミニウムリチウム 0.70g を
 3 回に分割して加えた。同温にて 1.5 時間攪拌後、酢酸エチルを加え、続いて水
 20 を加えた。反応混合物をセライト濾過し、有機層を分取した。分取した有機層を
 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去することにより無色油状
 物の〔4-(3-クロロプロポキシ)-3-フルオロフェニル〕メタノール 3.40g
 を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.60-2.00(1H, br), 2.23-2.30(2H, m), 3.78(2H, t, $J=6.2\text{Hz}$),
 25 4.19(2H, t, $J=5.8\text{Hz}$), 4.60-4.63(2H, m), 6.95-7.14(3H, m)

参考例 1 6 - 3



- 〔4-（3-クロロプロポキシ）-3-フルオロフェニル〕メタノール 3.30g
をクロロホルム 33mL に溶解後、室温にて二酸化マンガン 13.1g を加え、50～60℃
にて 2 時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液をセライト濾過し、ろ液を減圧
5 下にて濃縮し、淡黄色油状物の 4-（3-クロロプロポキシ）-3-フルオロベン
ズアルデヒド 3.30g を得た。

IR(ニート) cm^{-1} : 1690, 1610, 1515, 1442, 1282

参考例 16-4



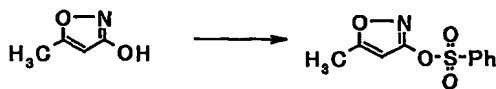
- 10 4-（3-クロロプロポキシ）-3-フルオロベンズアルデヒド 3.30g をギ酸
40mL に溶解後、室温にて、ヒドロキシルアミン塩酸塩 1.11g およびギ酸ナトリ
ウム 2.07g を加え、90～100℃で 3 時間攪拌した。減圧下にて反応混合物を 3 分
の 1 程度まで濃縮後、水および酢酸エチルを加え、炭酸ナトリウムを加えて中和
した。有機層を分取後、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減
15 圧下にて溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル＝8：1〕にて精製し、無色油状物の 4-
（3-クロロプロポキシ）-3-フルオロベンズニトリル 2.87g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.28-2.34(2H,m), 3.77(2H,t,J=6.2Hz),

4.26(2H,t,J=5.8Hz), 7.02-7.07(1H,m), 7.35-7.44(2H,m)

- 20 参考例 17

参考例 17-1



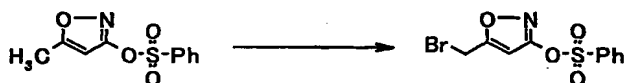
- 5-メチル-3-ヒドロキシイソキサゾール 0.70g をピリジン 10mL に溶解
し、氷冷下、トリエチルアミン 1.1mL およびベンゼンスルホニルクロリド 0.90mL
25 を加え、1 時間加熱還流した。室温に冷却後、減圧下に溶媒を留去した。得られ
た残留物に水 20mL、酢酸エチル 30mL を加え、有機層を分取した。水層を酢酸

エチル 20mL で 2 回抽出し、得られた有機層をあわせ、水、1mol/L 塩酸、飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；トルエン：酢酸エチル＝20：1〕で精製し、無色油状物の 5-メチル-3-イソオキサゾリル=ベンゼンスルホナート 1.50g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.40(3H,d,J=0.6Hz), 6.05(1H,q,J=0.6Hz), 7.56-

7.61(2H,m), 7.70-7.74(1H,m), 7.97-7.99(2H,m)

参考例 17-2



- 10 5-メチル-3-イソオキサゾリル=ベンゼンスルホナート 1.00g にベンゼン 10mL を加え、室温でN-ブロモスクシミド 1.10g、過酸化ベンゾイル 0.05g を加え、1 時間加熱還流した。1 時間後過酸化ベンゾイル 0.05g を追加し 2 時間、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.05g を追加し 3 時間、2, 2'-アゾビス (イソブチロニトリル) 0.05g を追加し 6 時間加熱還流した。室温に冷却後、反応混合物にトルエン 30mL、水 20mL を加え、有機層を分取した。水層をトルエン 20mL で 2 回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：ベンゼン＝1：1〕で精製し、無色油状物の 5-(プロモメチル)-3-イソオキサゾリル=ベンゼンスルホナート 0.65g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 4.37(2H,s), 6.39(1H,s), 7.60-7.63(2H,m), 7.73-7.74(1H,m), 7.97-8.00(2H,m)

参考例 18



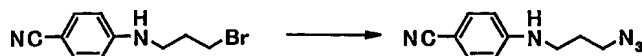
- 25 参考例 6 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(2-アジドエトキシ)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 3.63-3.66(2H,m), 4.18-4.21(2H,m), 6.97-6.99(2H,m),

7.58-7.62(2H,m)

参考例 19

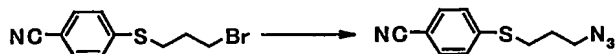


参考例 6 と同様にして、つぎの化合物を得た。

5 4-[(3-アジドプロピル) アミノ] ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.87-1.93(2H,m), 3.27-3.32(2H,m), 3.46(2H,t,J=6.4Hz), 4.38(1H,brs), 6.57(2H,d,J=8.8Hz), 7.43(2H,d,J=8.8Hz)

参考例 20

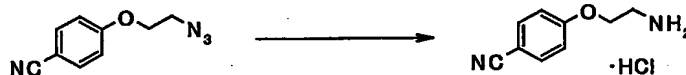


10 参考例 6 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-[(3-アジドプロピル) スルファニル] ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.92-1.98(2H,m), 3.08(2H,t,J=7.2Hz), 3.48(2H,t,J=6.2Hz), 7.31-7.34(2H,m), 7.53-7.56(2H,m)

参考例 21



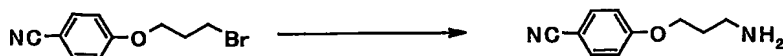
15

4-(2-アジドエトキシ) ベンゾニトリル 1.75g を酢酸 15mL に溶解後、室温で 5%パラジウム-炭素 0.36g を加えて、水素雰囲気下、室温常圧で 7 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残留物にイソプロパノールを加え、濾取し、白色固形物の 4-(2-アミノエトキシ)-

20 ベンゾニトリル塩酸塩 1.64g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.22(2H,t,J=5.2Hz), 4.30(2H,t,J=5.2Hz), 7.14-7.18(2H,m), 7.79-7.83(2H,m), 8.40(2H,brs)

参考例 22



25 4-(3-ブロモプロポキシ) ベンゾニトリル 2.00g をジメチルスルホキシド

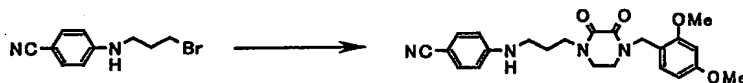
20mL に溶解させ、アジ化ナトリウム 0.50g を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール 20mL に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.20g を加えた後、水素雰囲気下、室温常圧で 5 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物に酢酸エチルと塩酸を加え、水層を分取した。有機層を水で抽出した後、分取した水層をあわせて減圧下で濃縮した。得られた残留物に水とクロロホルムを加えた後、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH12.5 に調整した。有機層を分取し、分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去し淡黄色油状物の 4-(3-アミノプロポキシ)ベンゾニトリル 0.96g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.20-1.60(2H,br), 1.92-1.98(2H,m), 2.92(2H,t,J=6.7Hz), 4.11(2H,t,J=6.1Hz), 6.95(2H,d,J=8.9Hz), 7.58(2H,d,J=8.9Hz).

参考例 2 3

15 参考例 2 3-1

参考例 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

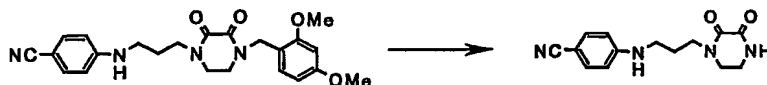


4-({3-[4-(2,4-ジメトキシベンジル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]プロピル}アミノ)ベンゾニトリル

20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.78-1.84(2H,m), 3.20-3.25(2H,m), 3.39(4H,s), 3.55(2H,t,J=6.1Hz), 3.81(3H,s), 4.62(2H,s), 5.22(1H,t,J=6.2Hz), 6.46-6.48(2H,m), 6.52-6.55(2H,m), 7.25-7.27(1H,m), 7.34-7.36(2H,m)

参考例 2 3-2

参考例 3 と同様にして、つぎの化合物を得た。



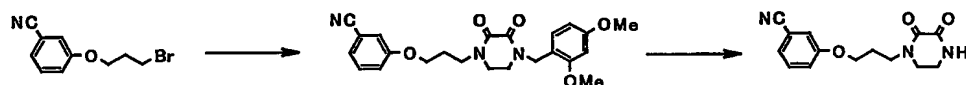
25

4-({3-(2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)プロピル}アミノ)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.84-1.90(2H,m), 3.24(2H,t,J=6.0Hz), 3.53-3.57(4H,m), 3.62(2H,t,J=6.2Hz), 5.12(1H,brs), 6.56-6.59(2H,m), 7.17(1H,brs), 7.40-7.42(2H,m)

参考例 2 4

- 5 参考例 2 ~ 3 と同様にして、つぎの化合物を得た。

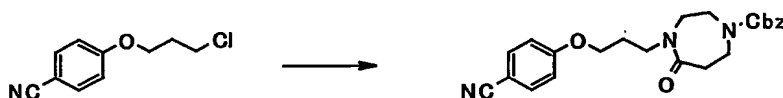


3 - [3 - (2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) プロポキシ] ベンゾニトリル

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.13-2.17(2H,m), 3.56-3.59(2H,m), 3.62-3.64(2H,m), 3.71(2H,t,J=7.1Hz), 4.05(2H,t,J=5.8Hz), 7.05(1H,s), 7.11-7.13(2H,m), 7.25-7.26(1H,m), 7.37-7.39(1H,m)

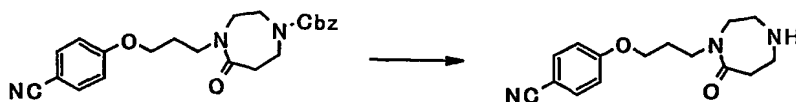
参考例 2 5

参考例 2 5 - 1



- 15 4 - (3 - クロロプロポキシ) ベンゾニトリル 1.00g をジメチルホルムアミド 20mL に溶解後、氷冷下にて、60%水素化ナトリウム 0.25g を加え、室温まで昇温した。5 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸ベンジル 1.50g を加え、65~75℃で 2.5 時間攪拌した。反応溶液を室温まで冷却し、氷水および酢酸エチルの混合溶液に加え、塩酸で酸性にした後、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒除去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; 酢酸エチル] にて精製し、無色油状物の 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 5 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボン酸ベンジル 0.91g を得た。
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.03-2.05(2H,m), 2.66(2H,brs), 3.46-3.50(2H,m), 3.59(2H,t,J=6.8Hz), 3.67(4H,s), 4.02(2H,t,J=6.2Hz), 5.14(2H,s), 6.92(2H,d,J=8.8Hz), 7.32-7.38(5H,m), 7.57(2H,d,J=8.8Hz)

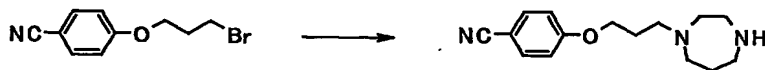
参考例 25-2



- 4-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-5-オキソ-1,4-ジア
 ゼパン-1-カルボン酸ベンジル 0.62g をエタノール 13.0mL および N,N-ジメ
 5 チルホルムアミド 4.5mL の混合溶液に溶解後、5%パラジウム-炭素 0.32g を加
 え、水素雰囲気下、室温常圧で 4 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、濾
 液を減圧下にて濃縮し、黄色油状物の 4-[3-(7-オキソ-1,4-ジアゼ
 パン-1-イル)プロポキシ]ベンゾニトリル 0.44g を得た。

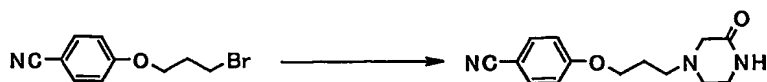
- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.00-2.08(2H,m), 2.65-2.67(2H,m), 2.93-2.98(4H,m),
 10 3.44-3.46(2H,m), 3.57(2H,t,J=7.2Hz), 4.04(2H,t,J=6.2Hz), 6.93-6.96(2H,m),
 7.57-7.60(2H,m)

参考例 26



- ホモピペラジン 1.70g を N,N-ジメチルホルムアミド 20mL に溶解させ、炭酸
 15 カリウム 1.60g、4-(3-ブロモプロポキシ)ベンゾニトリル 1.00g を加え、
 室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液とクロロ
 ホルムを加え、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウムで乾
 燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグ
 ラフィー〔溶離液: クロロホルム: メタノール=5:1〕で精製し、無色油状物
 20 の 4-[3-(1,4-ジアゼパン-1-イル)プロポキシ]ベンゾニトリル 1.00g
 を得た。

- $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.50-1.70(1H,m), 1.73-1.79(1H,m), 1.93-2.00(1H,m),
 2.66-2.73(6H,m), 2.90-2.95(4H,m), 4.08(2H,t,J=6.4Hz), 6.94-6.97(2H,m), 7.56-
 7.59(2H,m)
 25 参考例 27



参考例 26 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-〔3-(3-オキソ-1-ピペラジニル)プロポキシ〕ベンゾニトリル

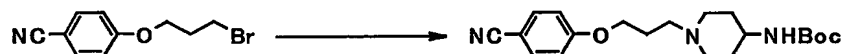
¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.97-2.03(2H,m), 2.62(2H,t,J=7.0Hz), 2.67-2.69(2H,m),

5 3.16(2H,s), 3.35-3.39(2H,m), 4.08(2H,t,J=6.4Hz), 6.65(1H,brs), 6.93-

6.96(2H,m), 7.56-7.60(2H,m)

参考例 28

参考例 28-1



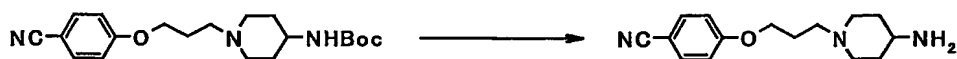
- 10 4-tert-ブトキシカルボニルアミノピペリジン 1.44g を N,N-ジメチルホルムアミド 14mL に溶解させ、この溶液に炭酸カリウム 1.99g、4-(3-ブロモプロポキシ)ベンゾニトリル 1.87g を順次加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物に水、酢酸エチルを加え有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた
- 15 固形物を n-ヘキサンおよびジイソプロピルエーテルの混合溶液で濾取し、1-〔3-(4-シアノフェノキシ)プロピル〕-4-ピペリジニルカルバミド酸=tert-ブチル 2.12g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.38-1.45(2H,m), 1.45(9H,s), 1.92-2.11(6H,m),

2.49(2H,t,J=7.2Hz), 2.82-2.85(2H,m), 3.40-3.60(1H,m), 4.05(2H,t,J=6.2Hz),

- 20 4.30-4.50(1H,m), 6.92-6.95(2H,m), 7.56-7.59(2H,m)

参考例 28-2



- 1-〔3-(4-シアノフェノキシ)プロピル〕-4-ピペリジニルカルバミド酸=tert-ブチル 2.12g を 6mol/L 塩酸 20mL に溶解させ、室温で 3 日間攪拌
- 25 した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた固体に水とクロロホルムを加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH13.0 に調整した。有機層を分取した後、水

層をクロロホルムで4回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し白色固形物の4-[3-(4-アミノ-1-ピペリジニル)プロポキシ]ベンゾニトリル1.64gを得た。

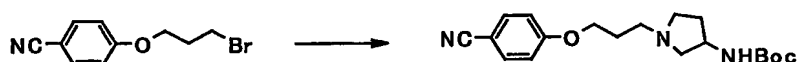
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.00-1.70(4H,m), 1.78-1.85(2H,m), 1.95-2.05(4H,m),

5 2.49(2H,t,J=7.2Hz), 2.63-2.70(1H,m), 2.82-2.90(2H,m), 4.06 (2H,t,J=6.3Hz),

6.93-6.96(2H,m), 7.56-7.59(2H,m)

参考例 2 9

参考例 2 9 - 1



10 参考例 2 8 - 1 と同様にして、つぎの化合物を得た。

1 - [3-(4-シアノフェノキシ)プロピル] - 3-ピロリジニルカルバミド酸 = *tert*-ブチル

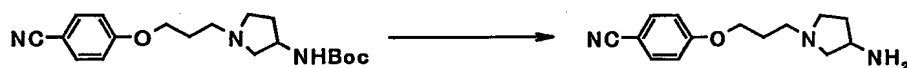
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.44(9H,s), 1.52-1.65(2H,m), 1.95-2.01(2H,m), 2.10-

2.38(2H,m), 2.52-2.64(1H,m), 2.59(2H,t,J=6.7Hz), 2.70-2.90(1H,m),

15 4.07(2H,t,J=6.7Hz), 4.10-4.20(1H,m), 4.74-4.84(1H,m), 6.94(2H,d,J=8.8Hz),

7.58(2H,d,J=8.8Hz)

参考例 2 9 - 2



参考例 2 8 - 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

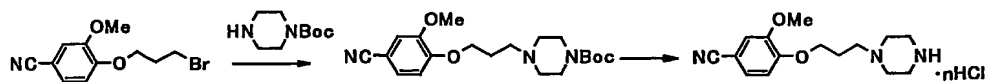
20 4 - [3-(3-アミノ-1-ピロリジニル)プロポキシ]ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.36-1.75(3H,m), 1.96-2.05(2H,m), 2.12-2.24(1H,m),

2.32-2.35(1H,m), 2.44-2.50(1H,m), 2.52-2.67(2H,m), 2.67-2.80(2H,m), 3.48-

3.56(1H,m), 4.08(2H,t,J=6.3Hz), 6.94(2H,d,J=8.8Hz), 7.57(2H,d,J=8.8Hz)

参考例 3 0



25

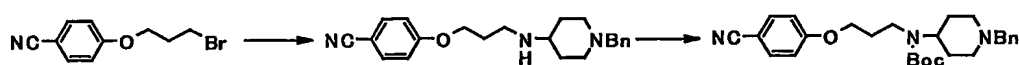
参考例 2 8 と同様にして、つぎの化合物を得た。

3-メトキシ-4-[3-(1-ピペラジニル)プロポキシ]ベンゾニトリル
塩酸塩

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.10-2.30(2H,m), 3.10-3.90(10H,m), 3.82(3H,s),
4.16(2H,t,J=6.0Hz), 7.14(1H,d,J=9.0Hz), 7.42-7.44(2H,m), 9.40-9.70(3H,br)

5 参考例 3 1

参考例 3 1 - 1



4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 0.75g を N,N-ジメチルホルムアミド
6.0mL に溶解後、炭酸カリウム 0.90g、4-(3-プロモプロポキシ)ベンゾ
10 トリル 0.85g を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応混合物に水、クロロホルムお
よび炭酸カリウムを加え有機層を分取した後、水層をクロロホルムで抽出した。
合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得
られた油状物をクロロホルム 10mL に溶解させ、この溶液にトリエチルアミン
1.0mL、二炭酸ジ-tert-ブチル 0.85g を加え、室温で 12 時間攪拌した。この反
15 応混合物を減圧下で濃縮し、得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィー〔溶離液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=1: 1〕で精製し、無色油状物の 1-
ベンジル-4-ピペリジニル〔3-(4-シアノフェノキシ)プロピル〕カルバ
ミド酸=tert-ブチル 1.56g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.45(9H,s), 1.50-1.80(4H,m), 1.80-2.12(5H,m), 2.90-
20 2.96(2H,m), 3.29(2H,brs), 3.49(2H,s), 4.00(2H,t,J=6.1Hz), 6.90-6.94(2H,m),
7.20-7.40(5H,m), 7.54-7.60(2H,m)

参考例 3 1 - 2



1-ベンジル-4-ピペリジニル〔3-(4-シアノフェノキシ)プロピル〕
25 カルバミド酸=tert-ブチル 1.56g をメタノール 20mL に溶解させ、この溶液に
5%パラジウム-炭素 0.30g を加えた後、水素雰囲気下、室温常圧で 18 時間攪拌
した。反応終了後、触媒を濾去し、減圧下で溶媒を留去し、3-(4-シアノフ

エノキシ) プロピル (4-ピペリジニル) カルバミド酸=tert-ブチル 1.05g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.44(9H,s), 1.50-2.30(8H,m), 2.82-2.94(2H,m), 3.26-3.34(2H,m), 3.46-3.54(1H,m), 4.01(2H,t,J=6.2Hz), 6.93-7.00(2H,m), 7.54-

5 7.60(2H,m)

参考例 3 2

参考例 3 2-1



4-(2-ブロモエチル)-1-ピペリジンカルボン酸=tert-ブチル 4.91g
 10 を2-ブタノン 50mL に溶解させ、4-シアノフェノール 2.00g、炭酸カリウム 4.64g を加え、4 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物に水 50mL と酢酸エチル 50mL を加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗淨後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた
 15 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1] で精製し、無色油状物の4-[2-(4-シアノフェノキシ)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸=tert-ブチル 3.61g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.00-1.30(2H,m), 1.46(9H,s), 1.50-2.04(5H,m), 2.62-2.76(2H,m), 4.05(2H,t,J=6.2Hz), 4.00-4.18(2H,m), 6.93(2H,d,J=8.5Hz), 7.58(2H,d,J=8.5Hz)

20 参考例 3 2-2

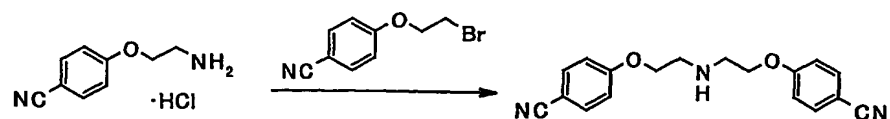


参考例 2 8-2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-[2-(4-ピペリジニル)エトキシ]ベンゾニトリル

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.16-1.27(2H,m), 1.60-1.78(5H,m), 1.80-2.05(1H,m),
 25 2.59-2.66(2H,m), 3.08-3.11(2H,m), 4.05(2H,t,J=6.3Hz), 6.91-6.95(2H,m), 7.56-7.59(2H,m)

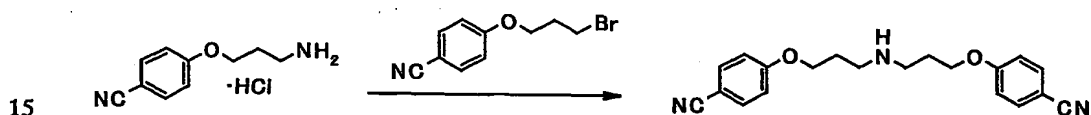
参考例 3 3



4-(2-アミノエトキシ)ベンゾニトリル塩酸塩 1.60g を N,N-ジメチルホルムアミド 16mL に懸濁後、室温にてトリエチルアミン 3.75g および 4-(2-
 5 ブロモエトキシ)ベンゾニトリル 1.21g を加え、50~60℃で9時間攪拌した。室温まで冷却後、反応溶液に水およびクロロホルムを加え、炭酸カリウムを加えてアルカリ性にした後、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄後、
 10 無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下にて溶媒を留去後、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：エタノール=10：1〕にて精製し、得られた固形物をトルエン-酢酸エチルで濾取し、白色固形物の4-(2-[[2-(4-シアノフェノキシ)エチル]アミノ]エトキシ)ベン
 10 ゾニトリル 0.36g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 3.13(4H,t,J=5.1Hz), 4.15(4H,t,J=5.1Hz),
 6.96(4H,d,J=8.6Hz), 7.58(4H,d,J=8.6Hz)

参考例 3 4

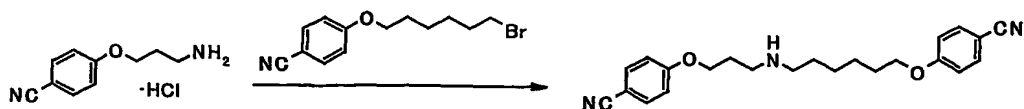


参考例 3 3 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-(3-[[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ]プロポキシ)ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.10-2.20(4H,m), 2.96(4H,t,J=7.0Hz), 4.12(4H,t,J=6.2Hz), 6.92-6.95(4H,m), 7.55-7.58(4H,m)

参考例 3 5



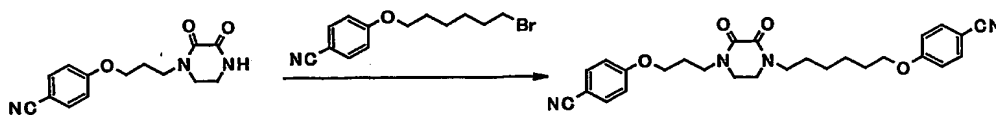
参考例 3 3 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - {[6 - (4 - シアノフェノキシ) ヘキシル] アミノ} プロポキシ) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.38-1.58(7H,m), 1.77-1.84(2H,m), 1.97-2.03(2H,m),
2.64(2H,t,J=7.4Hz), 2.81(2H,t,J=6.8Hz), 3.99(2H,t,J=6.4Hz),

5 4.09(2H,t,J=6.2Hz), 6.91-6.95(4H,m), 7.56-7.60(4H,m)

参考例 3 6

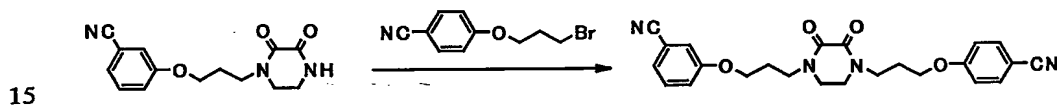


参考例 7 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [(6 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2, 3 - ジオ
10 キソー 1 - ピペラジニル} ヘキシル) オキシ] ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.30-1.68(6H,m), 1.74-1.90(2H,m), 2.10-2.20(2H,m),
3.44-3.62(6H,m), 3.67(2H,t,J=7.0Hz), 3.99(2H,t,J=6.2Hz), 4.07(2H,t,J=6.2Hz),
6.91-6.94(4H,m), 7.56-7.59(4H,m)

参考例 3 7

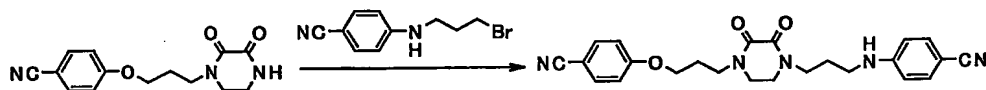


参考例 7 と同様にして、つぎの化合物を得た。

3 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2, 3 - ジオ
キソー 1 - ピペラジニル} プロポキシ) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.94-2.04(4H,m), 3.46-3.58(8H,m), 4.02-4.12(4H,m),
20 7.09(2H,d,J=8.4Hz), 7.24-7.54(4H,m), 7.76(2H,d,J=8.4Hz).

参考例 3 8

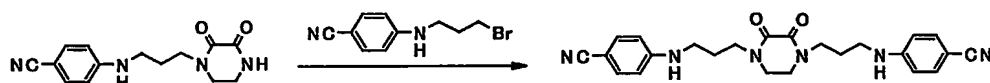


参考例 7 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [(3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2, 3 - ジオ
25 キソー 1 - ピペラジニル} プロピル) アミノ] ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.75-1.82(2H,m), 1.96-2.02(2H,m), 3.06-3.11(2H,m), 3.42(2H,t,J=7.2Hz), 3.49-3.53(6H,m), 4.09(2H,t,J=6.4Hz), 6.63(2H,d,J=8.8Hz), 6.67(1H,t,J=5.2Hz), 7.09(2H,d,J=8.8Hz), 7.44(2H,d,J=8.8Hz), 7.76(2H,d,J=8.8Hz)

5 参考例 3 9

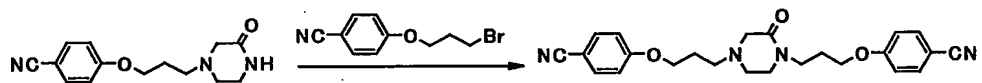


参考例 7 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [(3 - {4 - [3 - (4 - シアノアニリノ) プロピル] - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル} プロピル) アミノ] ベンゾニトリル

10 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.75-1.82(4H,m), 3.07-3.11(4H,m), 3.42(4H,t,J=7.1Hz), 3.52(4H,s), 6.63(4H,d,J=8.8Hz), 6.67(2H,t,J=5.4Hz), 7.44(4H,d,J=8.8Hz)

参考例 4 0

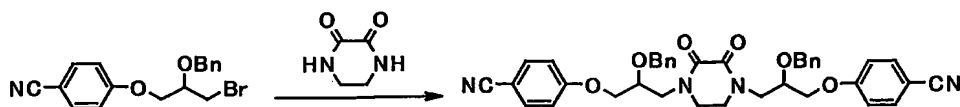


15 参考例 7 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2 - オキソ - 1 - ピペラジニル} プロポキシ) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.96-2.13(4H,m), 2.59(2H,t,J=7.0Hz), 2.71(2H,t,J=5.4Hz), 3.15(2H,s), 3.37(2H,t,J=5.4Hz), 3.57(2H,t,J=7.0Hz), 4.04-4.09(4H,m), 6.93-6.95(4H,m), 7.56-7.59(4H,m)

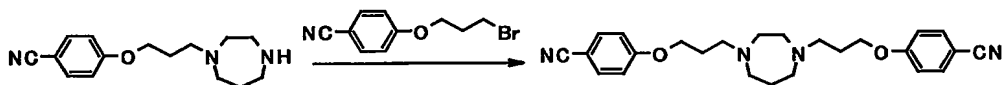
参考例 4 1



2, 3 - ピペラジンジオン 0.15g を N,N-ジメチルホルムアミド 6.5mL に懸濁させ、氷冷下に 60% 水酸化ナトリウム 0.11g を加え、20 分間攪拌した。室温まで昇温し、4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 3 - プロモプロポキシ] ベンゾニト

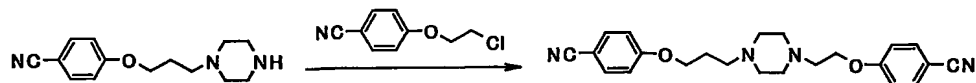
- リル 0.91g を加え、7.5 時間攪拌した。反応液にジメチルスルホキシド 6.5mL を加え、1 夜静置した。反応混合物に水 20mL および酢酸エチル 20mL を加え、有機層を分取し、水層を酢酸エチル 20mL で 3 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた
- 5 残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル = 1 : 2] で精製し、白色固形物の 4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - {4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル} プロポキシ) ベンゾニトリル 0.58g を得た。
- ¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 3.41-3.58(6H,m), 3.78-3.86(2H,m), 4.00-4.06(2H,m),
- 10 4.14-4.19(4H,m), 4.57-4.75(4H,m), 6.93-6.95(4H,m), 7.27-7.33(10H,m); 7.57-7.59(4H,m).

参考例 4 2



- 4 - [3 - (1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル) プロポキシ] ベンゾニトリル 0.97g
- 15 を N,N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解させ、炭酸カリウム 1.03g および 4 - (3 - プロモプロポキシ) ベンゾニトリル 0.97g を加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に水と酢酸エチルを加え有機層を分取した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール = 30 : 1] で精製し、
- 20 白色固形物の 4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル} プロポキシ) ベンゾニトリル 1.13g を得た。
- ¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.70-1.90(2H,m), 1.93-2.00(4H,m), 2.66(4H,t,J=7.1Hz), 2.71-2.74(8H,m), 4.07(4H,t,J=6.3Hz), 6.92-6.96(4H,m), 7.56-7.59(4H,m)

参考例 4 3



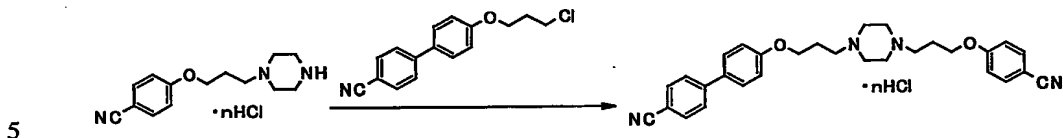
25

参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - {4 - [2 - (4 - シアノフェノキシ) エチル] - 1 - ピペラジニ

ル} プロポキシ) ベンゾニトリル

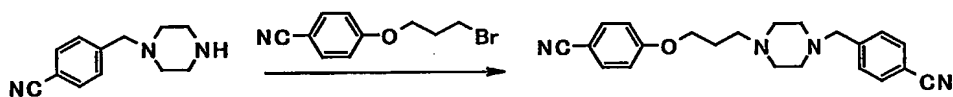
$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.97-2.03(2H,m), 2.52-2.62(10H,m), 2.84(2H,t,J=5.6Hz),
4.07(4H,t,J=6.2Hz), 4.15(2H,t,J=5.6Hz), 6.93-6.96(4H,m), 7.56-7.59(4H,m)
参考例 4 4



参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4' - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニル} プロポキシ) [1, 1' - ビフェニル] - 4 - カルボニトリル塩酸塩

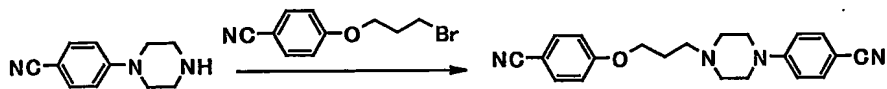
$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.30(4H,m), 3.20-4.00(12H,m),
10 4.16(2H,t,J=6.4Hz), 4.20(2H,t,J=6.2Hz), 7.08-7.14(4H,m), 7.72-7.91(8H,m)
参考例 4 5



参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - {3 - [4 - (4 - シアノベンジル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.94-2.02(2H,m), 2.30-2.70(10H,m), 3.55(2H,s),
4.06(2H,t,J=6.4Hz), 6.92-6.96(2H,m), 7.45(2H,d,J=8.3Hz), 7.55-7.62(4H,m)
参考例 4 6



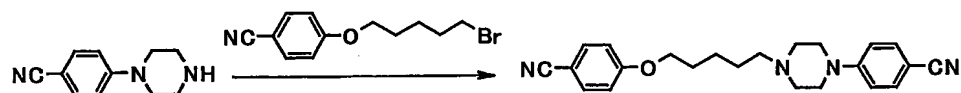
20 参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニル} ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.99-2.06(2H,m), 2.56-2.62(6H,m), 3.32-3.35(4H,m),

4.10(2H,t,J=6.2Hz), 6.84-6.88(2H,m), 6.93-6.98(2H,m), 7.48-7.53(2H,m), 7.56-7.60(2H,m)

参考例 4 7

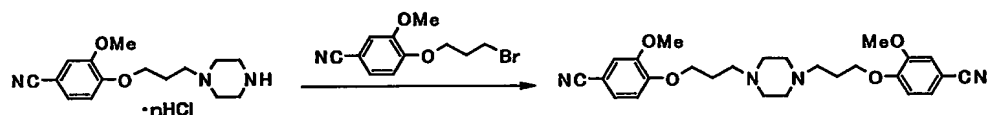


5 参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - { 4 - [5 - (4 - シアノフェノキシ) ペンチル] - 1 - ピペラジニル }
ベンゾニトリル

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.48-1.65(4H,m), 1.81-1.88(2H,m), 2.41-2.45(2H,m),
2.57-2.60(4H,m), 3.33-3.35(4H,m), 4.01(2H,t,J=6.4Hz), 6.83-6.88(2H,m), 6.90-
10 6.95(2H,m), 7.47-7.52(2H,m), 7.56-7.60(2H,m)

参考例 4 8

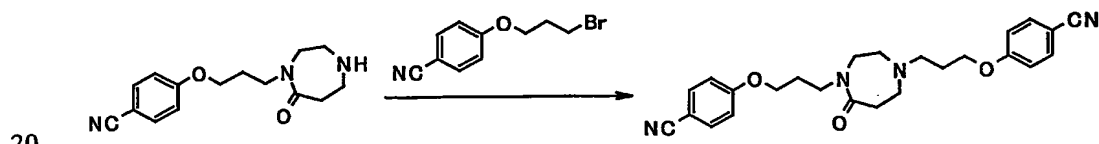


参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - { 4 - [3 - (4 - シアノ - 2 - メトキシフェノキシ) プロピル]
15 - 1 - ピペラジニル } プロポキシ) - 3 - メトキシベンゾニトリル

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 2.00-2.07(4H,m), 2.30-2.70(8H,m), 2.52(4H,t,J=7.1Hz),
3.88(6H,s), 4.13(4H,t,J=6.6Hz), 6.92(2H,d,J=8.3Hz), 7.07(2H,d,J=2.0Hz),
7.25(2H,dd,J=2.0,8.3Hz)

参考例 4 9

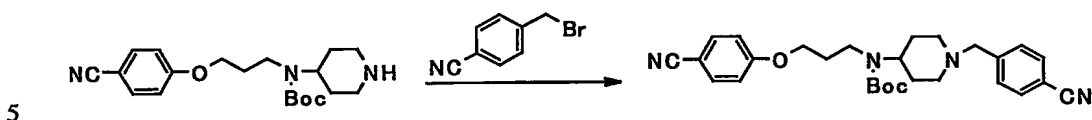


参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - { 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 7 - オキソ -
1, 4 - ジアゼパン - 1 - イル } プロポキシ) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.76-2.08(4H,m), 2.58-2.68(8H,m), 3.46-3.48(2H,m),
3.54-3.58(2H,m), 4.03(2H,t,J=6.2Hz), 4.06(2H,t,J=6.0Hz), 6.92-6.95(4H,m),
7.56-7.60(4H,m)

参考例 5 0

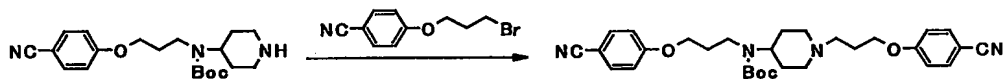


参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

1 - (4 - シアノベンジル) - 4 - ピペリジニル [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] カルバミド酸 = *tert*-ブチル

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.46(9H,s), 1.60-1.80(4H,m), 1.90-2.20(4H,m), 2.80-
2.90(2H,m), 3.08-3.40(2H,m), 3.40-3.60(1H,m), 3.53(2H,s), 4.02(2H,t,J=6.1Hz),
6.91-6.95(2H,m), 7.44(2H,d,J=8.7Hz), 7.57-7.62(4H,m)

参考例 5 1

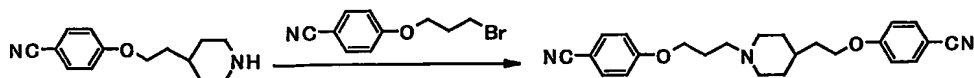


参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

15 3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル {1 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 4 - ピペリジニル} カルバミド酸 = *tert*-ブチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.46(9H,s), 1.65-1.80(4H,m), 1.96-2.10(6H,m),
2.50(2H,t,J=7.3Hz), 2.80-3.00(3H,m), 3.20-3.40(2H,m), 4.01(2H,t,J=5.9Hz),
4.05(2H,t,J=6.1Hz), 6.91-6.95(4H,m), 7.58(4H,d,J=8.8Hz).

20 参考例 5 2



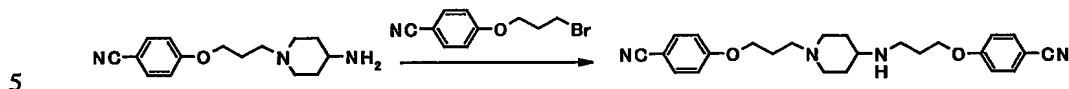
参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (2 - {1 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 4 - ピペリジニル} エトキシ) ベンゾニトリル

25 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.20-1.40(2H,m), 1.50-1.60(1H,m), 1.70-1.78(4H,m),

1.93-2.03(4H,m), 2.47-2.51(2H,m), 2.91-2.94(2H,m), 4.05(2H,t,J=6.1Hz),
4.06(2H,t,J=6.1Hz), 6.93(2H,d,J=8.5Hz), 6.94(2H,d,J=8.5Hz),
7.57(2H,d,J=8.5Hz), 7.58(2H,d,J=8.5Hz)

参考例 5 3

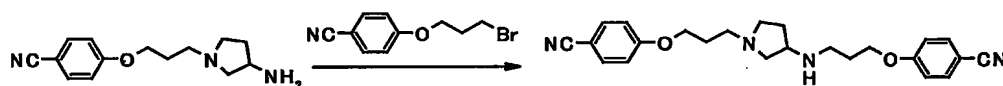


参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-[3-(4-{[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ}-1-
ピペリジニル)プロポキシ]ベンゾニトリル

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.34-1.44(2H,m), 1.45-1.70(1H,br), 1.85-2.06(8H,m),
10 2.40-2.60(1H,m), 2.50(2H,t,J=7.2Hz), 2.82(2H,t,J=6.8Hz), 2.85-2.95(2H,m),
4.06(2H,t,J=6.3Hz), 4.10(2H,t,J=6.1Hz), 6.93-6.95(4H,m), 7.55-7.59(4H,m)

参考例 5 4

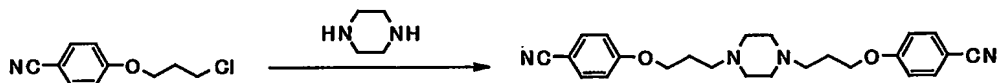


参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

15 4-[3-(3-{[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]アミノ}-1-
ピロリジニル)プロポキシ]ベンゾニトリル

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.60-2.22(7H,m), 2.50-2.90(8H,m), 3.30-3.50(1H,m),
4.08(2H,t,J=6.3Hz), 4.10(2H,t,J=6.3Hz), 6.94(4H,d,J=8.8Hz),
7.57(4H,d,J=8.8Hz).

20 参考例 5 5

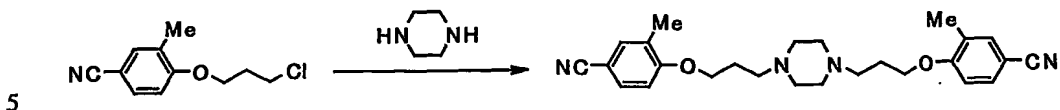


25 ピペラジン 2.98g をジメチルスルホキシド 14mL に溶解させ、室温で N,N-ジ
イソプロピルエチルアミン 24mL、4-(3-クロロプロポキシ)ベンゾニトリ
ル 13.5g を加え、110℃で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、析出物を濾取し、
塩化メチレンおよびジイソプロピルエーテルの混合溶媒で濾取し、固形物の 4-
(3-{4-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-1-ピペラジニル})

プロボキシ) ベンゾニトリル 6.65g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.96-2.03(4H,m), 2.50-2.54(12H,m), 4.07(4H,t,J=6.2Hz),
6.93-6.96(4H,m), 7.55-7.58(4H,m)

参考例 5 6

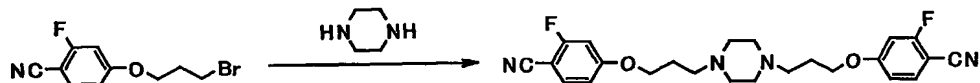


参考例 5 5 と同様に、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノ - 2 - メチルフェノキシ) プロピル] -
1 - ピペラジニル} プロボキシ) - 3 - メチルベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.99-2.05(4H,m), 2.21(6H,s), 2.40-2.56(12H,m),
10 4.07(4H,t,J=6.3Hz), 6.85(2H,d,J=8.4Hz), 7.40(2H,brs),
7.47(2H,dd,J=1.4,8.4Hz)

参考例 5 7

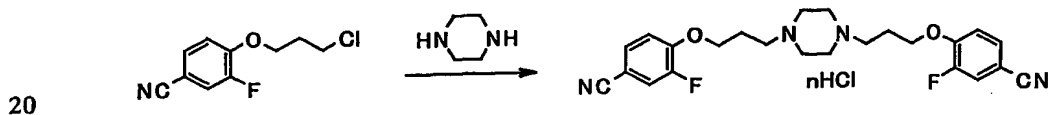


参考例 5 5 と同様に、つぎの化合物を得た。

15 4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノ - 3 - フルオロフェノキシ) プロピル] -
1 - ピペラジニル} プロボキシ) - 2 - フルオロベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.95-2.02(4H,m), 2.30-2.70(12H,m), 4.07(4H,t,J=6.3Hz),
6.71-6.77(4H,m), 7.50(2H,dd,J=7.7,8.7Hz)

参考例 5 8



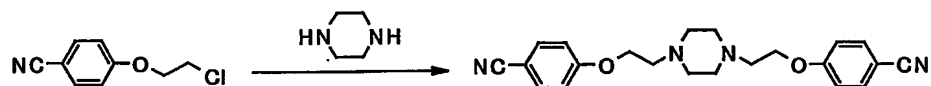
参考例 5 5 と同様に、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノ - 2 - フルオロフェノキシ) プロピル] -
1 - ピペラジニル} プロボキシ) - 3 - フルオロベンゾニトリル塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.20-2.40(4H,m), 3.10-4.00(12H,m),

4.29(4H,t,J=6.0Hz), 7.35-7.39(2H,m), 7.70-7.72(2H,m), 7.86-7.89(2H,m)

参考例 5 9



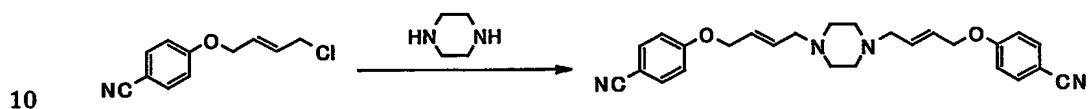
参考例 5 5 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 5 4 - (2 - { 4 - [2 - (4 - シアノフェノキシ) エチル] - 1 - ピペラジニ
ル} エトキシ) ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.50-2.70(8H,m), 2.84(4H,t,J=5.7Hz),

4.14(4H,t,J=5.7Hz), 6.93-6.97(4H,m), 7.57-7.60(4H,m).

参考例 6 0



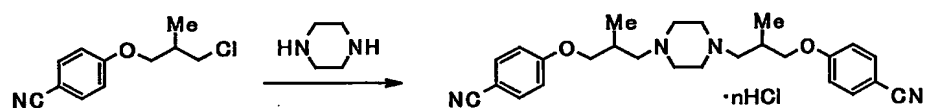
参考例 5 5 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 4 - [((E) - 4 - { 4 - [(E) - 4 - (4 - シアノフェノキシ) - 2 - プテ
ニル] - 1 - ピペラジニル} - 2 - プテニル) オキシ] ベンゾニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.30-2.70(8H,m), 3.05(4H,d,J=5.6Hz),

- 15 4.57(4H,d,J=4.8Hz), 5.81-5.94(4H,m), 6.93-6.95(4H,m), 7.56-7.59(4H,m)

参考例 6 1



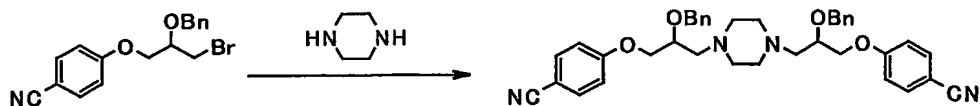
参考例 5 5 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 20 4 - (3 - { 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) - 2 - メチルプロピル] -
1 - ピペラジニル} - 2 - メチルプロポキシ) ベンゾニトリル塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 値: 1.22(6H,d,J=6.8Hz), 2.50-2.70(2H,m), 3.00-3.80(12H,m),

4.05-4.15(4H,m), 7.10-7.15(4H,m), 7.66-7.70(4H,m)

参考例 6 2

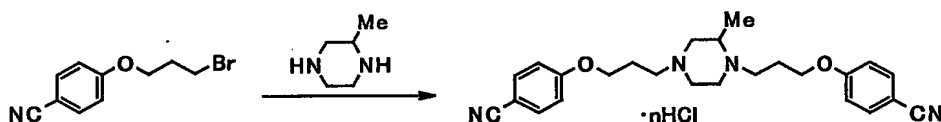


参考例 55 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 4 - (2 - (ベンジルオキシ) - 3 - {4 - [2 - (ベンジルオキシ) - 3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニル} プロポキシ) ベンゾ
5 ニトリル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.40-2.63(12H,m), 3.85-3.95(2H,m), 4.07-4.21(4H,m),
4.71(4H,s), 6.94-6.98(4H,m), 7.27-7.35(10H,m), 7.55-7.59(4H,m)

参考例 63

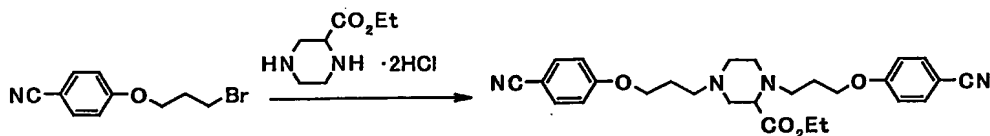


- 10 参考例 55 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - (3 - {4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2 - メチル -
1 - ピペラジニル} プロポキシ) ベンゾニトリル塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.30-1.50(3H,m), 2.00-2.40(4H,m), 3.10-4.00(11H,m),
4.10-4.30(4H,m), 7.11-7.15(4H,m), 7.79(4H,d,J=8.4Hz)

- 15 参考例 64

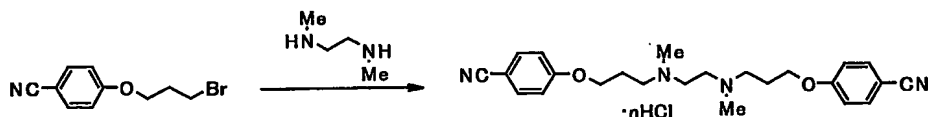


参考例 55 と同様にして、つぎの化合物を得た。

1, 4 - ビス [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 2 - ピペラジンカル
ルボン酸エチル

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.22(3H,t,J=7.1Hz), 1.92-2.00(4H,m), 2.36-2.80(8H,m),
2.83-2.90(1H,m), 3.10-3.15(1H,m), 3.24-3.30(1H,m), 4.03-4.20(6H,m), 6.92-
6.96(4H,m), 7.56-7.59(4H,m)

参考例 65

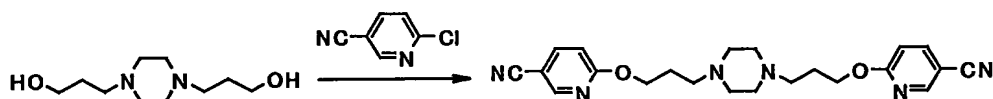


参考例 55 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4- { 3- [{ 2- [[3- (4-シアノフェノキシ) プロピル] (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] プロポキシ} ベンゾニトリル塩酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.23-2.29(4H,m), 2.85(6H,s), 3.28-3.70(8H,m), 4.19(4H,t,J=6.0Hz), 7.13(4H,d,J=8.6Hz), 7.79(4H,d,J=8.6Hz), 11.57(2H,brs)

参考例 66

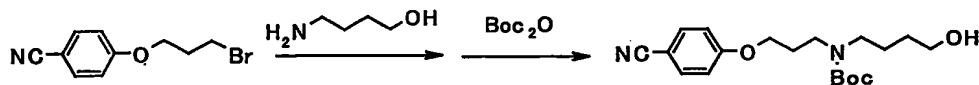


- 3- [4- (3-ヒドロキシプロピル) - 1-ピペラジニル] - 1-プロパノール 0.40g を N,N-ジメチルホルムアミド 4.0mL に懸濁させ、60%水素化ナトリウム 0.16g を加え、1 時間攪拌した。2-クロロ-5-シアノピリジン 0.57g を加え、その後室温で 4 時間攪拌した。反応液にジイソプロピルエーテル 5mL と水 5mL を加え析出物を濾取し、固形物の 6- [3- (4- { 3- [(5-シアノ-2-ピリジニル) オキシ] プロピル} - 1-ピペラジニル) プロポキシ] ニコチノニトリル 0.50g を得た。
- 15

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD})$ δ 値: 1.90-2.10(4H,m), 2.50-2.62(12H,m), 4.42(4H,t,J=6.4Hz), 6.85(2H,dd,J=0.6,8.8Hz), 7.83(2H,dd,J=2.4,8.8Hz), 8.48(2H,dd,J=0.6,2.4Hz)

参考例 67

- 20 参考例 67-1

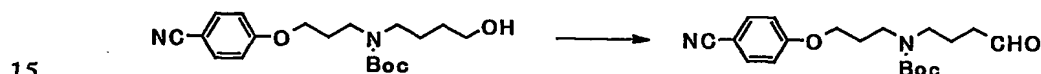


4- (3-ブロモプロポキシ) ベンゾニトリル 1.00g を N,N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解させ、この溶液に 4-アミノブチルアルコール 0.73mL、炭酸カリウム 1.06g を順次加え、室温で 12 時間攪拌した。反応混合物に 1mol/L 水

酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え有機層を分取した後、水層をクロロホルムで2回抽出した。分取した有機層をあわせて無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をクロロホルム 10mL に溶解させ、この溶液にトリエチルアミン 1.08mL、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.68g を加え、
 5 室温で4日間攪拌した。この反応混合物を減圧下で溶媒を留去し、酢酸エチルと水を加え、有機層を分取した。分取した有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1〕で精製し、無色油状の3-(4-シアノフェノキシ)プロピル(4-ヒドロキシブチル)カルバミド酸=tert-ブチル 0.63g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.43(9H,s), 1.53-1.80(5H,m), 2.00-2.10(2H,m), 3.10-3.30(2H,m), 3.38(2H,t,J=6.8Hz), 3.60-3.80(2H,m), 4.02(2H,t,J=6.1Hz), 6.90-6.95(2H,m), 7.55-7.60(2H,m)

参考例 67-2

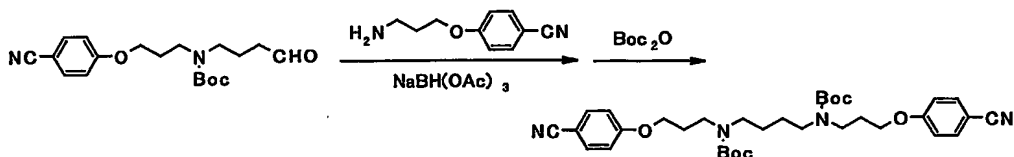


オキザリルクロリド 0.32mL およびテトラヒドロフラン 14mL の混合溶液を-60℃に冷却した後、ジメチルスルホキシド 0.35mL を滴下した。-60℃で5分間攪拌した後、3-(4-シアノフェノキシ)プロピル(4-ヒドロキシブチル)カルバミド酸=tert-ブチル 0.63g のテトラヒドロフラン 6mL 溶液を5分間かけて滴下した。-60℃で2時間攪拌した後、トリエチルアミン 1.77mL を滴下した。
 20 この反応混合物を室温に昇温した後、水とクロロホルムを加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；n-ヘキサン：酢酸エチル=1：1〕で精製し、無色油状の3-(4-シアノフェノキシ)プロピル(4-ヒドロキシブチル)カルバミド酸=tert-
 25 -ブチル 0.65g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 値: 1.56(9H,s), 1.83-1.90(2H,m), 1.90-2.10(2H,m), 2.47(2H,t,J=6.9Hz), 3.23(2H,t,J=6.9Hz), 3.37(2H,t,J=6.9Hz),

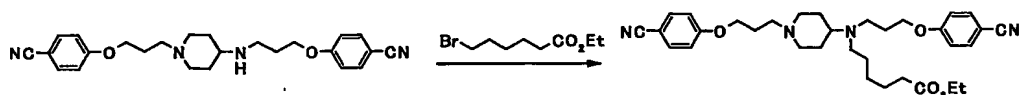
4.02(2H,t,J=6.1Hz), 6.91-6.95(2H,m), 7.55-7.60(2H,m), 9.78(1H,s).

参考例 6 7 - 3



3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル (4 - オキソブチル) カルバミド酸 =
 5 tert-ブチル 0.65g を塩化メチレン 10mL に溶解させ、氷冷下、この溶液に 4 -
 (3 - アミノプロポキシ) ベンゾニトリル 0.50g の塩化メチレン 15mL 溶液を加
 えた後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.60g を加えた。室温に昇温し
 た後、19.5 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸カリウム水溶液とクロロホル
 ムの混合物にゆっくりと加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水
 10 で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られ
 た油状物をクロロホルム 10mL に溶解させ、この溶液にトリエチルアミン 0.39mL、
 二炭酸ジ-tert-ブチル 0.62g を加え、室温で 3 日間攪拌した。この反応混合物
 を減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液;
 n-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1] で精製し、無色油状の 4 - {(tert-ブトキ
 15 シカルボニル) [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] アミノ} ブチル [3 -
 (4 - シアノフェノキシ) プロピル] カルバミド酸 = tert-ブチル 0.90g を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.42(18H,s), 1.45-1.55(4H,m), 1.90-2.10(4H,m), 3.10-
 3.30(4H,m), 3.30-3.50(4H,m), 4.01(4H,t,J=6.0Hz), 6.90-6.95(4H,m),
 7.58(4H,d,J=8.8Hz)

20 参考例 6 8



4 - [3 - (4 - {[3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] アミノ} - 1 -
 ピペリジニル) プロポキシ] ベンゾニトリル 0.50g を N,N-ジメチルホルムアミ
 ド 5.0mL に溶解させ、この溶液に 6 - ブロモヘキサン酸エチル 0.21mL、炭酸カ
 25 リウム 0.49g を順次加え、室温で 7 日間攪拌した。反応混合物に酢酸エチルと水

を加え有機層を分取した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝40：1〕で精製し、無色油状の6-〔3-〔4-シアノフェノキシ〕プロピル〕{1-〔3-〔4-シアノフェノキシ〕プロピル〕-4-ピペリジニル}アミノ)ヘキサン酸 エチル 0.40gを得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.25(3H,t,J=7.1Hz), 1.20-1.66(10H,m), 1.85-1.99(6H,m), 2.25(2H,t,J=7.6Hz), 2.42-2.49(5H,m), 2.61(2H,t,J=6.6Hz), 2.90-3.10(2H,m), 4.05(2H,t,J=6.2Hz), 4.05(2H,t,J=6.0Hz), 4.12(2H,q,J=7.1Hz), 6.91-6.96(4H,m), 7.55-7.60(4H,m)

参考例 6 9

参考例 6 9 - 1



4-〔3-〔1-ピペラジニル〕プロポキシ〕ベンゾニトリル 1.85g を N,N-ジメチルホルムアミド 10mL に溶解させ、この溶液に炭酸カリウム 1.77g、6-ブロモヘキシルカルバミド酸=tert-ブチル 1.79g を順次加え、室温で 22 時間攪拌した。反応混合物に 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え有機層を分取した後、水層をクロロホルムで抽出した。有機層をあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝10：1〕で精製し、無色油状物の6-〔4-〔3-〔4-シアノフェノキシ〕プロピル〕-1-ピペラジニル〕ヘキシルカルバミド酸=tert-ブチル 3.46g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.20-1.80(8H,m), 1.44(9H,s), 1.96-2.02(2H,m), 2.32-2.54(12H,m), 3.00-3.20(2H,m), 4.06(2H,t,J=6.3Hz), 4.50(1H,brs), 6.92-6.96(2H,m), 7.55-7.59(2H,m)

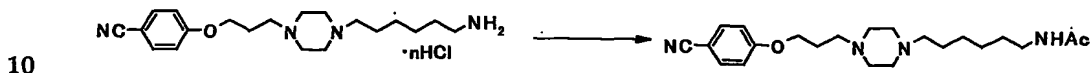
参考例 6 9 - 2



6- {4- [3- (4-シアノフェノキシ) プロピル] -1-ピペラジニル}
ヘキシルカルバミド酸=tert-ブチル 3.46g を 6mol/L 塩酸 30mL に溶解させ、室
温にて 12 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチル
-エタノールで濾取し、固形物の 4- {3- [4- (6-アミノヘキシル) -1-
5 -ピペラジニル] プロポキシ} ベンゾニトリル塩酸塩 2.51g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}) \delta$ 値: 1.20-1.80(8H,m), 2.10-2.30(2H,m), 2.74-2.79(2H,m),
3.00-3.90(14H,m), 4.19(2H,t,J=6.0Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz),
7.79(2H,d,J=8.8Hz), 7.91(3H,brs)

参考例 6 9 - 3



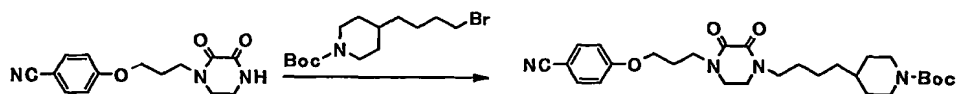
4- {3- [4- (6-アミノヘキシル) -1-ピペラジニル] プロポキシ}
ベンゾニトリル塩酸塩 0.70g に水とクロロホルムを加え、5mol/L 水酸化ナトリウ
ム水溶液を用いて pH を 12.5 に調整した。有機層を分取した後、水層をクロロホ
ルムで 4 回抽出し、有機層をあわせ無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で
15 溶媒を留去した。得られた油状物をテトラヒドロフラン 10mL に溶解させ、トリ
エチルアミン 0.21mL、無水酢酸 0.15mL、4- (ジメチルアミノ) ピリジン 0.01g
を順次加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水、クロロホルムおよび炭
酸カリウムを加え有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃
縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロ
20 ロホルム: メタノール=10: 1] で精製し、白色固形物の N- (6- {4- [3-
(4-シアノフェノキシ) プロピル] -1-ピペラジニル} ヘキシル) アセト
アミド 0.75g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ 値: 1.20-1.80(8H,m), 1.97(3H,s), 1.90-2.10(2H,m), 2.31-
2.60(12H,m), 3.21-3.26(2H,m), 4.06(2H,t,J=6.2Hz), 5.42(1H,brs),
25 6.94(2H,d,J=9.0Hz), 7.57(2H,d,J=9.0Hz)

参考例 7 0

参考例 7 0 - 1

117

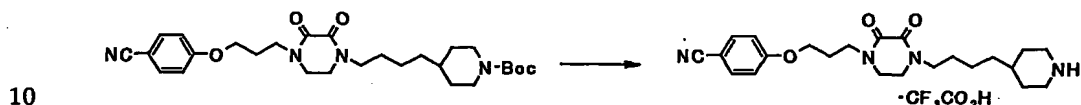


参考例 7 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-(4-(4-(4-(3-(4-シアノフェノキシ)プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)ブチル)-1-ピペリジンカルボン酸=tert-ブチル

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.00-1.11(2H,m), 1.22-1.64(9H,m), 1.45(9H,s), 2.14(2H,quint,J=6.4Hz), 2.50-2.60(2H,m), 3.47(2H,t,J=11.6Hz), 3.50-3.59(4H,m), 3.67(2H,t,J=6.8Hz), 4.00-4.15(2H,m), 4.07(2H,t,J=6.4Hz), 6.93(2H,d,J=9.2Hz), 7.59(2H,d,J=9.2Hz)

参考例 7 0-2

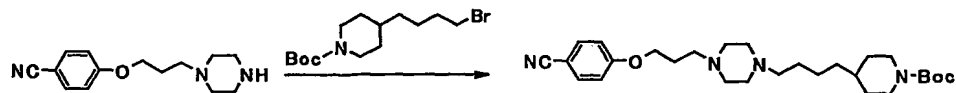


10

4-(4-(4-(4-(3-(4-シアノフェノキシ)プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)ブチル)-1-ピペリジンカルボン酸=tert-ブチル
0.42g を塩化メチレン 8.2mL に溶解し、氷冷下でトリフルオロ酢酸 3.1mL を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応溶液を減圧下にて濃縮し、得られた残留物をシリカ
15 ゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：エタノール=5：1〕で精製し、淡黄色アモルファスの 4-(3-(4-(4-(4-(3-(4-シアノフェノキシ)プロピル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル)ブチル)-1-ピペラジニル)プロポキシ)ベンゾニトリルトリフルオロ酢酸塩 0.42g を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.20-1.90(11H,m), 2.13(2H,quint,J=6.4Hz), 2.77-2.88(2H,m), 3.35-3.68(10H,m), 4.07(2H,t,J=6.0Hz), 6.94(2H,d,J=9.0Hz), 7.58(2H,d,J=9.0Hz), 8.90-9.20(1H,br), 9.30-9.50(1H,br)

参考例 7 1



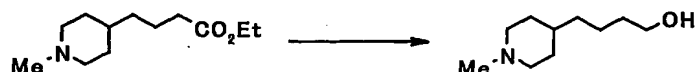
参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 25 4-(4-(4-(4-(3-(4-シアノフェノキシ)プロピル)-1-ピペラジニル)ブチル)-1-ピペリジンカルボン酸=tert-ブチル

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.00-1.11(2H,m), 1.20-1.80(9H,m), 1.45(9H,s), 1.94-2.02(2H,m), 2.28-2.78(14H,m), 3.96-4.14(2H,m), 4.06(2H,t,J=6.3Hz), 6.90-6.98(2H,m), 7.56-7.60(2H,m)

参考例 7 2

5 参考例 7 2 - 1



水素化アルミニウムリチウム 0.80g をテトラヒドロフラン 14mL に懸濁させ、
 10℃で 4-(1-メチル-4-ピペリジニル) 酪酸エチル 3.00g のテトラヒドロ
 フラン溶液 28mL を 45 分間かけて滴下した。同温で 30 分間攪拌後、室温に昇温
 10 し 1 時間攪拌した。反応液に、氷冷下、1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20mL
 を加え、反応混合物をセライトで濾過した。濾液を減圧下にて濃縮し、得られた
 残留物に 1mol/L 塩酸を加え、pH2 に調整後、クロロホルム 20mL で 2 回洗浄し
 た。水層を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10.5 に調整した後、クロロホル
 ム 40mL で 2 回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減
 15 圧下にて溶媒留去し、無色油状物の 4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-
 ブタノール 1.31g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.20-1.28(5H,m), 1.33-1.41(2H,m), 1.52-1.59(2H,m),
 1.66-1.69(2H,m), 1.88(2H,t,J=11.6Hz), 1.99(1H,brs), 2.24(3H,s), 2.78-
 2.86(2H,m), 3.63(2H,t,J=6.6Hz)

20 参考例 7 2 - 2

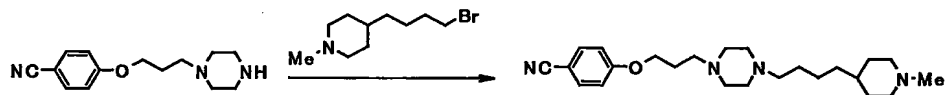


4-(1-メチル-4-ピペリジニル)-1-ブタノール 0.38g をテトラヒド
 ロフラン 16mL に溶解させ、氷冷下、トリフェニルホスフィン 0.57g および四臭
 化炭素 0.73g を順次加えた。一晚室温で静置した後、析出物を濾去し、濾液を減
 25 圧下にて濃縮した。得られた残留物にジエチルエーテル 20mL および水 20mL を
 加え、1mol/L 塩酸で pH1 に調整して水層を分取した。得られた水層を 1mol/L
 水酸化ナトリウムで pH10.5 に調整し、酢酸エチル 20mL で抽出した。酢酸エチ

ル層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて濃縮し、黄色油状物の 4-(4-
 -ブロモブチル)-1-メチルピペリジン 0.30g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.21-1.29(5H,m), 1.41-1.48(2H,m), 1.66-1.68(2H,m),
 1.78-1.91(4H,m), 2.25(3H,s), 2.83(2H,d,J=12.0Hz), 3.41(2H,t,J=6.4Hz)

5 参考例 7 2-3



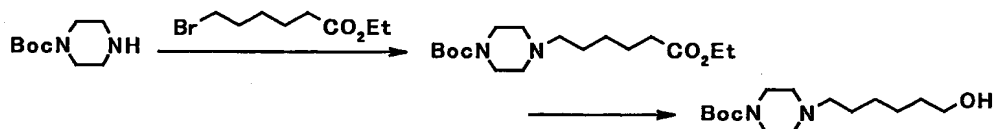
参考例 4 2 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4-(3-{4-[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ブチル]-1-ピ
 ペラジニル}プロポキシ)ベンゾニトリル

10 $^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.20-1.34(6H,m), 1.43-1.51(2H,m), 1.51-1.70(5H,m),
 1.85-1.90(2H,m), 1.95-2.02(2H,m), 2.25(3H,s), 2.30-2.35(2H,m), 2.40-
 2.50(8H,m), 2.83(2H,d,J=11.6Hz), 4.06(2H,t,J=6.4Hz), 6.94(2H,d,J=9.2Hz),
 7.57(2H,d,J=9.2Hz)

参考例 7 3

15 参考例 7 3-1

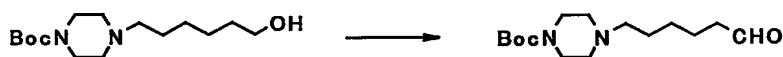


1-tert-ブトキシカルボニルピペラジン 3.00g を N,N-ジメチルホルムアミド
 30mL に溶解させ、この溶液に炭酸カリウム 6.68g、6-ブロモヘキサン酸エチ
 ル 2.86g を順次加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル 30mL
 20 と水 120mL の混合溶媒に加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩
 水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、4-(6-エ
 トキシ-6-オキシヘキシル)-1-ピペラジンカルボン酸=tert-ブチル 5.68g
 を得た。4-(6-エトキシ-6-オキシヘキシル)-1-ピペラジンカルボン
 酸=tert-ブチル 5.68g をテトラヒドロフランに溶解させ、氷冷下、1mol/L ボラ
 25 ン-テトラヒドロフラン錯体のテトラヒドロフラン溶液 52mL を加え、室温で 24

時間攪拌した。氷冷下、反応混合物にアセトン 11.5mL を滴下した後、2mol/L の塩酸 52mL を加え、反応混合物が 80℃ 以上になるまで溶媒を留去した後、4 時間加熱還流した。室温に冷却した後、反応混合物にクロロホルムと水を加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH11.0 に調整した。有機層を分取した後、クロロホルムで水層を 20 回抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残留物をクロロホルム 35mL に溶解させ、氷冷下、二炭酸ジ-tert-ブチル 4.42g を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム、水および炭酸カリウムを加え、有機層を分取した後、クロロホルムで水層を抽出した。得られた有機層をあわせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物 7.88g をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝10：1〕で精製し、無色油状の 4-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-ピペラジンカルボン酸=tert-ブチル 3.55g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.28-1.70(9H,m), 1.46(9H,s), 2.26-2.42(6H,m), 3.38-3.48(4H,m), 3.65(2H,t,J=6.6Hz)

参考例 7 3-2

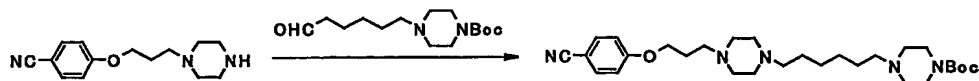


オキザリルクロリド 1.85mL およびクロロホルム 70mL の混合溶液を -60℃ に冷却した後、ジメチルスルホキシド 2.03mL を滴下した。-60℃ で 5 分間攪拌した後、4-(6-ヒドロキシヘキシル)-1-ピペラジンカルボン酸=tert-ブチル 3.05g のクロロホルム 20mL 溶液を 5 分間かけて滴下した。-60℃ から -40℃ で 2 時間攪拌した後、トリエチルアミン 10.3mL を滴下した。この反応混合物を室温に昇温した後、水と炭酸カリウムを加え、有機層を分取した。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した。得られた油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液；クロロホルム：メタノール＝20：1〕で精製し、無色油状の 4-(6-オキソヘキシル)-1-ピペラジンカルボン酸=tert-ブチル 3.07g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.25-1.70(6H,m), 1.46(9H,s), 2.25-2.50(6H,m),

2.45(2H,dt,J=1.7,7.3Hz), 3.35-3.50(4H,m), 9.77(1H,t,J=1.7Hz)

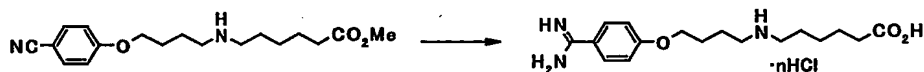
参考例 7 3 - 3



- 4-(6-オキソヘキシル)-1-ピペラジンカルボン酸=tert-ブチル 0.80g
 を塩化メチレン 10mL に溶解させ、氷冷下、この溶液に 4-[3-(1-ピペラ
 ジニル)プロポキシ]ベンゾニトリル 2.12g の塩化メチレン 20mL 溶液を加えた
 後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 0.89g を加えた。室温に昇温した後、
 18 時間攪拌した。反応混合物を 10% 炭酸カリウム水溶液とクロロホルムの混合
 物にゆっくりと加え、有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸マグネシウ
 ムで乾燥させ、減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー
 [溶離液; n-ヘキサン: 酢酸エチル=2:1] で精製し、無色油状の 4-(6-
 {4-[3-(4-シアノフェノキシ)プロピル]-1-ピペラジニル}ヘキシル)-1-ピペラジンカルボン酸=tert-ブチル 1.41g を得た。

- ¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.25-1.70(8H,m), 1.46(9H,s), 1.92-2.04(2H,m), 2.20-
 2.70(18H,m), 3.35-3.50(4H,m), 4.06(2H,t,J=6.3Hz), 6.90-6.98(4H,m), 7.54-
 7.62(4H,m)

実施例 1



- 6-[[4-(4-シアノフェノキシ)ブチル]アミノ]ヘキサン酸メチルエス
 テル 0.65g をエタノール 7.0mL に溶解させ、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込み、
 室温にて 2 日間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留
 物をエタノール 7.0mL に溶解させ、酢酸アンモニウム 0.38g を加え、2 時間加熱
 還流した。反応終了後、反応混合物を室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去し、
 さらに得られた残留物に酢酸エチル 10mL を加え、固形物を濾取した。得られた
 固形物を水 6mL に溶解させ、6mol/L 塩酸 2mL を加え、1 時間加熱還流した。反
 応終了後、室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にイソプ
 ロパノールを加え、濾取し、無色固形物の 6-[(4-{4-[アミノ(イミノ)]

メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] ヘキサン酸塩酸塩 0.34g を得た。

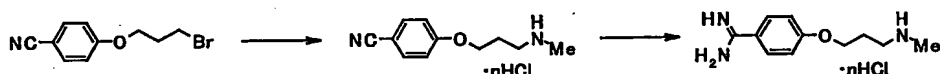
IR(KBr) cm^{-1} : 3320, 1677, 1611

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.25-1.40(2H,m), 1.45-1.58(2H,m), 1.58-1.69(2H,m),
1.72-1.90(4H,m), 2.22(2H,t,J=7.2Hz), 2.80-2.99(4H,m), 4.08-4.25(2H,m),

5 7.16(2H,d,J=8.3Hz), 7.86(2H,d,J=8.3Hz), 8.91(2H,brs), 9.00(2H,brs),

9.24(2H,brs)

実施例 2



参考例 5 および実施例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

10 4-[3-(メチルアミノ)プロポキシ]ベンズアミジン塩酸塩

IR (KBr) cm^{-1} : 3308, 3164, 2797, 1676, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.13-2.21(2H,m), 2.55(3H,s), 3.01-3.08(2H,m),
4.23(2H,t,J=6.2Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.96(2H,d,J=8.8Hz), 9.21(2H,brs),

9.46(4H,brs)

15 実施例 3

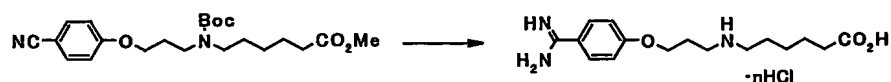
実施例 3-1



6-アミノヘキサン酸メチルエステル塩酸塩 2.3g を N,N-ジメチルホルムアミド 8.4mL に溶解させ、トリエチルアミン 1.7mL および 4-(3-プロモプロポキシ)ベンゾニトリル 0.20g を加えた後、70~80℃で 1.2 時間攪拌した。4-(3-プロモプロポキシ)ベンゾニトリル 0.80g を加え、70~80℃で 6 時間攪拌した。室温まで冷却後、水 20mL および酢酸エチル 20mL を加え、有機層を分取した。水層を水酸化ナトリウム水溶液で pH9 に調整した後、塩化ナトリウムを飽和するまで加え、酢酸エチル 20mL で 5 回抽出した。得られた有機層を合わせ、
20 無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: エタノール=20:1] で精製後、塩化メチレン 20mL および水 20mL を加えた。この混液に炭酸ナ

トリウム 1.00g、二炭酸ジ-tert-ブチル 1.1mLを加え 1 時間攪拌した。反応終了後、有機層を分取し、水層をクロロホルム 30mL で 2 回抽出した。得られた有機層を合わせた後、水 10mL を加え、1mol/L 塩酸で pH2 に調整した。有機層を分取し、0.5mol/L 塩酸、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、黄色油状物の 6 - {(tert-ブトキシカルボニル) [3 - (4-シアノフェノキシ) プロピル] アミノ} ヘキサン酸メチル 0.96g を得た。
¹H-NMR(CDCl₃) δ 値: 1.24-1.47(4H,m), 1.53(9H,s), 1.60-1.72(2H,m), 1.96-2.09(2H,m), 2.27-2.37(2H,m), 3.12-3.40(4H,m), 3.67(3H,s), 3.98-4.05(2H,m), 6.90-6.96(2H,m), 7.54-7.62(2H,m)

10 実施例 3 - 2



実施例 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

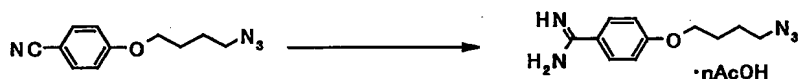
6 - [(3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] ヘキサン酸塩酸塩

15 IR(KBr)cm⁻¹: 3122, 1700, 1676, 1608

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.25-1.40(2H,m), 1.45-1.60(2H,m), 1.60-1.72(2H,m), 2.12-2.26(4H,m), 2.86(2H,brs), 3.02(2H,brs), 4.22(2H,t,J=6.1Hz), 7.16(2H,d,J=8.9Hz), 7.91(2H,d,J=8.9Hz), 9.1-9.4(6H,m), 12.1(1H,brs)

実施例 4

20

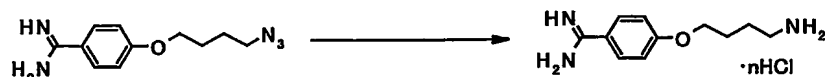


4 - (4 - アジドブトキシ) ベンゾニトリル 0.70g をエタノール 7.0mL に溶解させ、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込んだ。室温で 12 時間攪拌後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール 7.0mL に懸濁させ、酢酸アンモニウム 0.57g を加え、3 時間加熱還流した後室温まで冷却し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に酢酸エチル 10mL 加え、濾取し、白色固形物の 4 - (4 - アジドブトキシ) ベンズアミジン酢酸塩 0.95g を得た。

IR(KBr)cm⁻¹: 3252, 2957, 2096, 1700, 1612

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.60-1.90(7H,m), 3.42(2H,t,J=6.7Hz),
4.12(2H,t,J=6.2Hz), 7.15(2H,d,J=8.8Hz), 7.3(3H,brs), 7.84(2H,d,J=8.8Hz)

実施例 5

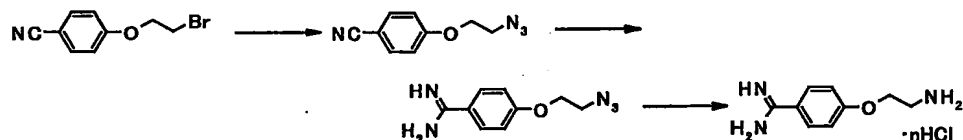


- 5 4-(4-アジドブトキシ)ベンズアミジン 0.48g をメタノール 5.0mL に溶解させ、5%パラジウム-炭素 0.08g を加えた後、水素雰囲気下、常温常圧で 7.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール 10mL に溶解させ、10mol/L 塩化水素エタノール溶液を加え、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をイソプロパノールで再結晶し、4-(4-アミノブトキシ)ベンズアミジン塩酸塩 0.20g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3043, 1668, 1608

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.65-1.86(4H,m), 2.84(2H,t,J=7.3Hz),
4.11(2H,t,J=6.1Hz), 7.16(2H,d,J=9.0Hz), 7.8(3H,brs), 7.87(2H,d,J=9.0Hz),
9.0(1H,brs), 9.3(2H,brs)

15 実施例 6



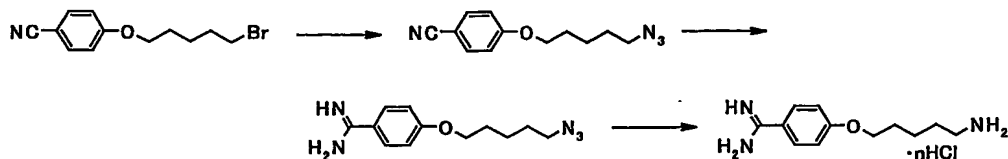
参考例 6 および実施例 4~5 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(2-アミノエトキシ)ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3121, 1669, 1611,

- 20 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.23(2H,t,J=5.1Hz), 4.32(2H,t,J=5.1Hz), 7.17-7.23(2H,m), 7.46(7H,brs), 7.85-7.92(2H,m)

実施例 7



参考例 6 および実施例 4～5 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [(5 - アミノペンチル) オキシ] ベンズアミジン塩酸塩

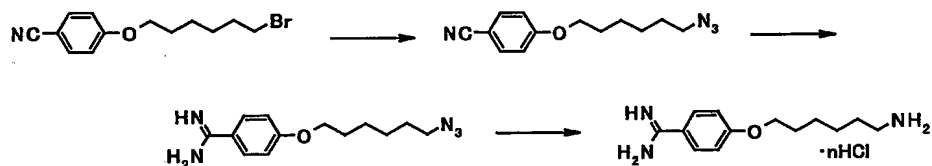
IR(KBr) cm^{-1} : 3353, 1676, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.41-1.52(2H,m), 1.59-1.69(2H,m), 1.69-1.80(2H,m),

5 2.78(2H,brs), 4.09(2H,t,J=6.3Hz), 7.15(2H,d,J=9.1Hz), 7.86(2H,d,J=9.1Hz),

7.98(2H,brs), 8.99(2H,brs), 9.23(2H,brs)

実施例 8



参考例 6 および実施例 4～5 と同様にしてつぎの化合物を得た。

10 4 - [(6 - アミノヘキシル) オキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3039, 1677, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.41(4H,brs), 1.58-1.66(2H,m), 1.69-1.78(2H,m),

2.73-2.81(2H,m), 4.10(2H,t,J=5.6Hz), 7.15(2H,d,J=8.4Hz), 7.94(2H,d,J=8.4Hz),

8.24(2H,brs), 9.00-9.30(3H,brm), 9.43(2H,brs)

15 実施例 9

実施例 9 - 1



参考例 6 と同様にして、[4 - (3 - プロモプロポキシ) フェニル] (イミノ) メチルカルバミド酸ベンジルより [4 - (3 - アジドプロポキシ) フェニル] (イミノ) メチルカルバミド酸ベンジルを得た。

20

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.00-2.10(2H,m), 3.52(2H,t,J=6.4Hz),

4.09(2H,t,J=6.0Hz), 4.50-4.90(1H,br), 5.21(2H,s), 6.44(1H,brs), 6.90-

6.95(2H,m), 7.25-7.50(5H,m), 7.80-7.90(2H,m)

実施例 9 - 2



〔4-（3-アジドプロポキシ）フェニル〕（イミノ）メチルカルバミド酸ベン
 ジル 0.51g をN，N-ジメチルホルムアミド 16mL に溶解後、N，N-ジメチル
 ホルムアミド 12mL に懸濁させた 5%パラジウム-炭素 0.26g を加え、水素雰
 5 気下、室温常圧で 3.5 時間攪拌した。3.5 時間後、6mol/L 塩酸 0.4mL 加え、水素
 雰囲気下、室温で 1.8 時間、40～45℃で 1.8 時間攪拌した。反応終了後、触媒を
 濾去し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物に 6mol/L 塩酸を加え、減圧
 下に溶媒を留去した。得られた残留物にイソプロパノールを加えた後、析出物を
 濾取し、4-（3-アミノプロポキシ）ベンズアミジン塩酸塩 0.12g を得た。

10 IR(KBr) cm^{-1} : 3346, 3100, 1668, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.04-2.12(2H,m), 2.90-3.00(2H,brm),

4.21(2H,t,J=6.2Hz), 7.17(2H,d,J=8.9Hz), 7.89(2H,d,J=8.9Hz), 8.24(3H,brs),

9.11(2H,brs), 9.31(2H,brs)

実施例 10



15

4-〔3-（2，3-ジオキソ-1-ピペラジニル）プロポキシ〕ベンズアミジ
 ン酢酸塩 0.20g を 6mol/L 塩酸 5.0mL に溶解させ、1 時間加熱還流し、減圧下に
 溶媒を留去した。得られた残留物をエタノールで濾取し、無色固形物の 4-〔3-
 20 〔（2-アミノエチル）アミノ〕プロポキシ〕ベンズアミジン塩酸塩 0.14g を得
 た。

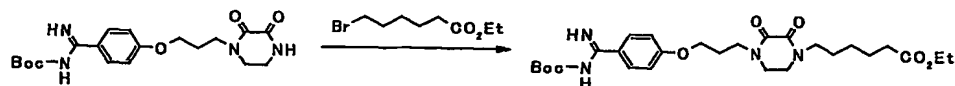
IR(KBr) cm^{-1} : 3368, 2716, 1674, 1608

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.21(2H,m), 3.12(2H,t,J=6.8Hz), 3.25(4H,s),

4.25(2H,t,J=6.0Hz), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.91(2H,d,J=8.8Hz), 8.63(2H,brs),

9.18(2H,brs), 9.36(2H,brs), 9.98(2H,brs)

25 実施例 11

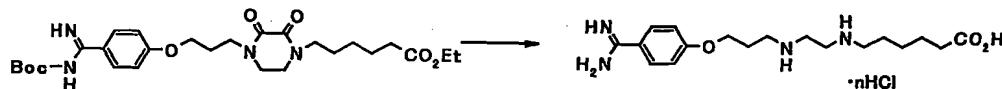


- { 4 - [3 - (2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) プロボキシ] フェニル }
(イミノ) メチルカルバミド酸 = *tert*-ブチルエステル 0.30g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 3.9mL に溶解させ、氷冷下、60% 水素化ナトリウム 31mg を加え、
5 室温で 30 分間攪拌した。ついで、反応混合物に 6 - プロモヘキサン酸エチルエステル 0.12mL を滴下し、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に氷 20mL および酢酸エチル 20mL を加え、1mol/L 塩酸で pH5 に調整した後、水層を分取した。得られた水層を 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH10.5 に調整した後、酢酸エチル 50mL で抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にトルエンおよびジイソプロピルエーテルを加え、濾取し、白色固形物の 6 - [4 - (3 - { 4 - [[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] ヘキサン酸エチルエステル 0.10g を得た。

- 15 IR(KBr) cm^{-1} : 3374, 1734, 1692, 1616

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.25(3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.30-1.40(2H, m), 1.55(9H, s), 1.55-1.70(4H, m), 2.10-2.20(2H, m), 2.29(2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 3.40-3.60(6H, m), 3.67(2H, t, $J=6.9\text{Hz}$), 4.06(2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.11(2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.90(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.84(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$).

- 20 実施例 1 2

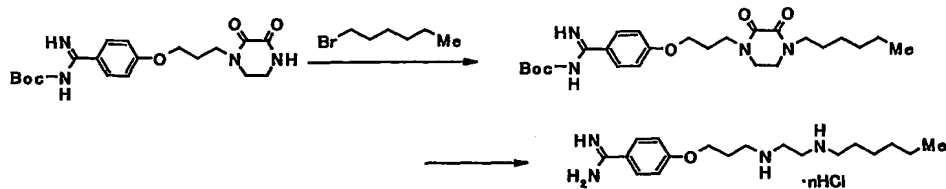


- 6 - [4 - (3 - { 4 - [[(*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ] (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] ヘキサン酸エチルエステル 95mg を 6mol/L 塩酸 1.8mL に溶解させ、5 時間加熱還流した。
25 反応終了後、6mol/L 塩酸を減圧留去し、得られた残留物にエタノールを加え、濾取し、白色固形物の 6 - ({ 2 - [(3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) アミノ] エチル } アミノ) ヘキサン酸塩酸塩 73mg を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3369, 2749, 1718, 1670, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.2-1.3(2H,m), 1.4-1.7(4H,m), 2.0-2.3(4H,m), 2.9-3.1(2H,m), 3.1-3.4(6H,m), 4.0-4.2(2H,m), 6.9-7.1(2H,m), 7.6-7.7(2H,m)

実施例 1 3



5

実施例 1 1 ~ 1 2 と同様にしてつぎの化合物を得た。

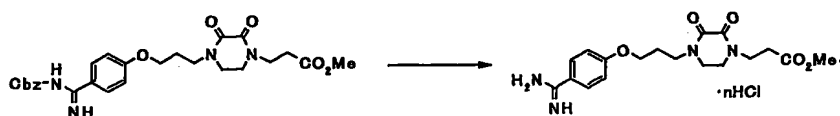
4 - (3 - { [2 - (ヘキシルアミノ) エチル] アミノ } プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 2772, 1676, 1610

10 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 0.88(3H,t,J=6.6Hz), 1.2-1.4(6H,m), 1.6-1.7(2H,m), 2.1-2.2(2H,m), 2.8-3.0(2H,m), 3.0-3.2(2H,m), 3.2-3.4(4H,m), 3.5(2H,brs), 4.2-4.3(2H,m), 7.17(2H,d,J=7.8Hz), 7.87(2H,d,J=7.8Hz), 9.16(2H,brs), 9.25(2H,brs)

実施例 1 4

15 実施例 1 4 - 1



3 - [4 - (3 - { 4 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 2 , 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロパン酸メチル 1.74g を N , N - ジメチルホルムアミド 10mL に溶解後、N , N - ジメチルホルムアミド 7.4mL に懸濁させた 5%パラジウム - 炭素 0.52g および 6mol/L 塩酸 0.85mL を加え、水素雰囲気下、室温常圧にて 2 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、これを N , N - ジメチルホルムアミド 20mL にて洗浄し、濾液を減圧下にて濃縮した。得られた残留物にキシレン 20mL を加え、さらに減圧下にて濃縮し、3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキ

20

シ} プロピル) - 2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル] プロパン酸メチル塩酸塩 1.37g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.95-2.05(2H,m), 2.61(2H,t,J=6.8Hz), 3.50-3.58(8H,m), 3.60(3H,s), 4.12(2H,t,J=6.0Hz), 7.14(2H,d,J=8.8Hz),

5 7.88(2H,d,J=8.8Hz), 9.14(2H,brs), 9.31(2H,brs)

実施例 14-2

実施例 12 と同様にしてつぎの化合物を得た。



N- { 2 - [(3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル)

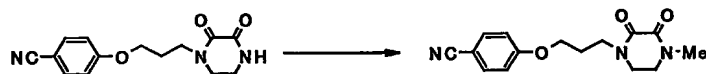
10 アミノ] エチル } - β -アラニン塩酸塩

$\text{IR(KBr)}\text{cm}^{-1}$: 3377, 3237, 2763, 1724, 1684, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.20(2H,m), 2.71(2H,t,J=7.2Hz), 3.09-3.18(4H,m), 3.29(4H,brs), 3.30-3.60(4H,m), 4.22(2H,t,J=6.0Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.85(2H,d,J=8.8Hz), 8.90(2H,brs), 9.21(2H,brs)

15 実施例 15

実施例 15-1

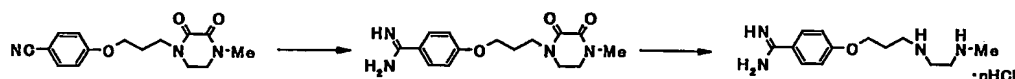


4 - [3 - (2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル) プロポキシ] ベンゾニトリ
 ル 1.80g を N,N-ジメチルホルムアミド 33mL に溶解させ、氷冷下、60%水素化
 20 ナトリウム 0.26g を加え、1 時間攪拌した。ついで、反応混合物にヨウ化メチル
 0.41mL を加え、さらに 1.5 時間後、ヨウ化メチル 0.41mL を追加し、室温にて
 攪拌した。反応終了後、反応混合物を氷水およびクロロホルムの混液に加え、塩
 酸で pH7.2 に調整し、有機層を分取した。水層をクロロホルム 20mL で 2 回抽出
 し、得られた有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾
 25 燥させ、減圧下に濃縮した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
 ー [溶離液 ; クロロホルム : メタノール = 20 : 1] で精製し、白色固形物の 4

ー [3 - (4 - メチル - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) プロポキシ] ベンゾニトリル 1.48g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.10-2.18(2H,m), 3.09(3H,s), 3.56-3.63(4H,m), 3.67(2H,t,J=6.8Hz), 4.07(2H,t,J=6.4Hz), 6.92-6.96(2H,m), 7.56-7.60(2H,m)

5 実施例 15 - 2

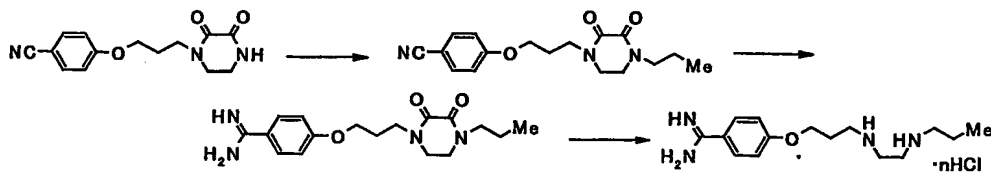


4 - [3 - (4 - メチル - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル) プロポキシ] ベンゾニトリル 1.44g にエタノール 10mL、塩化メチレン 2.5mL を加え、氷冷下、塩化水素ガスを飽和状態になるまで導入した。室温で 22.5 時間静置した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にエタノール 10mL、塩化メチレン 2.5mL を加え、酢酸アンモニウム 0.97g を加え加熱還流した。反応終了後、室温まで冷却し、反応液を減圧下に濃縮した。得られた残留物をエタノールで濾取し、白色固形物を得た。得られた白色固形物に 6mol/L 塩酸 10mL を加え、6 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた白色固体をエタノールで濾取し、4 - (3 - {[2 - (メチルアミノ) エチル] アミノ} プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩 1.26g を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 2722, 1669, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.14-2.21(2H,m), 2.68(3H,s), 3.22(2H,t,J=7.6Hz), 3.30-3.37(4H,m), 4.19-4.23(2H,m), 7.19(2H,d,J=8.8Hz), 7.82(2H,d,J=8.8Hz)

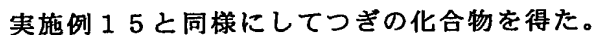
20 実施例 16



実施例 15 と同様にしてつぎの化合物を得た。

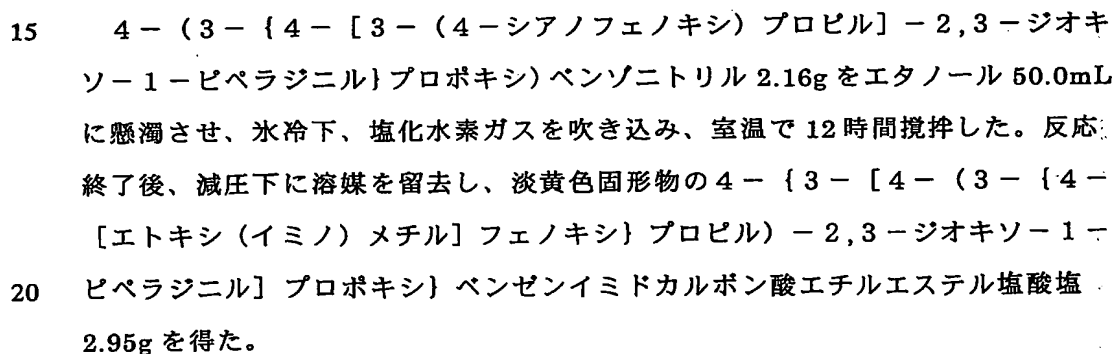
4 - (3 - {[2 - (プロピルアミノ) エチル] アミノ} プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

25 IR(KBr) cm^{-1} : 3318, 2771, 1673, 1609



IR(KBr)cm⁻¹: 3418, 2770, 1718, 1670, 1609

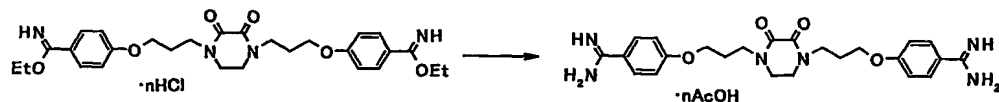
实施例 18



IR(KBr) cm^{-1} : 3393, 2875, 1684, 1608

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 值: 1.47(6H,t,J=7.0Hz), 1.95-2.05(4H,m), 3.46-3.62(8H,m), 4.15(4H,t,J=6.0Hz), 4.61(4H,q,J=7.0Hz), 7.16(4H,d,J=9.0Hz), 8.16(4H,d,J=9.0Hz), 11.22(1H,brs), 11.96(1H,brs)

実施例 19

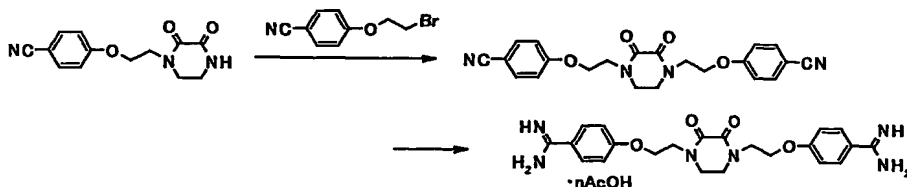


- 4- { 3- [4- (3- { 4- [エトキシ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル] プロポキシ } ベンゼンイミドカルボン酸エチルエステル塩酸塩 2.69g をエタノール 45.0mL に懸濁させ、酢酸アンモニウム 1.60g を加えた。3 時間加熱還流した後、反応混合物を室温まで冷却し、析出物を濾取し、無色固形物の 4- { 3- [4- (3- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル] プロポキシ } ベンズアミジン酢酸塩 2.51g を得た。

- 10 IR(KBr) cm^{-1} : 3117, 1670, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 値: 1.90(3H, s), 2.10-2.20(4H, m), 3.64-3.76(8H, m), 4.16(4H, t, $J=5.9\text{Hz}$), 7.10-7.20(4H, m), 7.75-7.80(4H, m)

実施例 20



- 15 参考例 7 および実施例 18 ~ 19 と同様にしてつぎの化合物を得た。

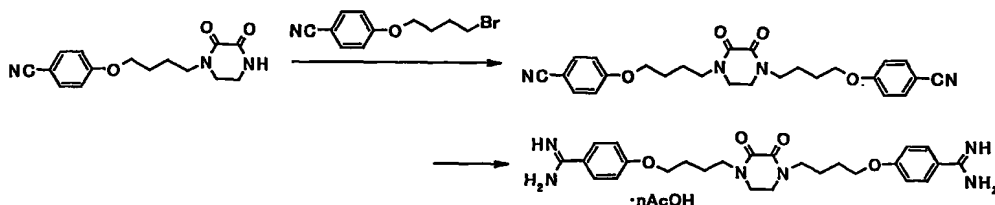
4- { 2- [4- (2- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) - 2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル] エトキシ } ベンズアミジン酢酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3203, 1674, 1612

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.89(6H, s), 3.67(4H, s), 3.76(4H, t, $J=4.8\text{Hz}$),

- 20 4.26(4H, t, $J=4.8\text{Hz}$), 7.16(4H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.81(4H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

実施例 21

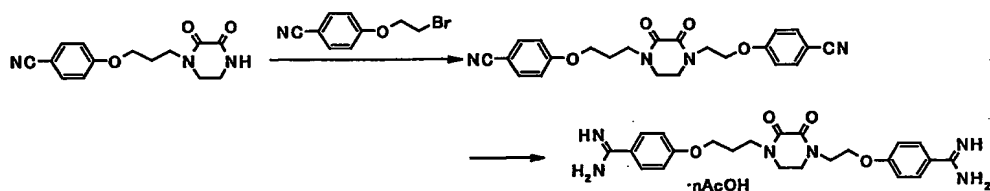


参考例 7 および実施例 18～19 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 4 - [4 - (4 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } ブチル) - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロキシ } ベンズアミジン酢酸塩
 IR(KBr) cm^{-1} : 3134, 3049, 1654, 1610

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{CD}_3\text{OD})$ δ 値: 1.80-1.86(8H,m), 1.90(6H,s), 3.56(4H,t,J=6.6Hz), 3.65(4H,s), 4.14(4H,t,J=5.5Hz), 7.10-7.14(4H,m), 7.75-7.80(4H,m)

実施例 2 2

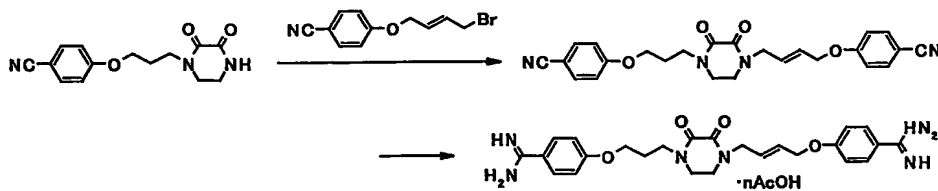


参考例 7 および実施例 18～19 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 10 4 - { 3 - [4 - (2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロキシ } ベンズアミジン酢酸塩
 IR(KBr) cm^{-1} : 3346, 3128, 1670, 1608

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.97-2.04(2H,m), 2.08(6H,s), 3.53(2H,t,J=6.8Hz), 3.55-3.60(2H,m), 3.67-3.71(2H,m), 3.77(2H,t,J=5.4Hz), 4.11(2H,t,J=6.0Hz),
 15 4.27(2H,t,J=5.4Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.18(2H,d,J=9.0Hz), 7.86(2H,d,J=8.8Hz), 7.90(2H,d,J=9.0Hz), 9.22(8H,brs)

実施例 2 3



参考例 7 および実施例 18～19 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 20 4 - ((E) - 4 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 2,3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] - 2 - ブテニル) オキシ) ベンズアミジン酢酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3164, 1669, 1610

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.96(6H,s), 2.10-2.20(2H,m), 3.58-3.74(6H,m),
4.10(2H,d,J=5.4Hz), 4.21(2H,t,J=5.4Hz), 4.75(2H,d,J=4.9Hz),
5.86(1H,dt,J=15.6,5.4Hz), 5.93(1H,dt,J=15.6,4.9Hz), 7.04(2H,d,J=8.8Hz),
7.10-7.20(2H,m), 7.70-7.82(4H,m)

5 実施例 2 4



4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロ
ピル) - 2, 3 - ジオキソ - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } ベンズアミジン酢酸
塩 1.76g を 6mol/L 塩酸 30.0mL に溶解させ、5 時間加熱還流した。反応終了後、
10 6mol/L 塩酸を減圧留去した。得られた残留物にエタノールを加え、濾取し、無色
固形物の 4 - [3 - ({ 2 - [(3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキ
シ } プロピル) アミノ] エチル } アミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩 1.29g
を得た。

IR(KBr) cm^{-1} : 3306, 3162, 2714, 1674, 1609

15 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.14-2.22(4H,m), 3.14(4H,brs), 3.38(4H,s),
4.24(4H,t,J=6.1Hz), 7.18(4H,d,J=8.8Hz), 7.87(4H,d,J=8.8Hz), 9.03(4H,brs),
9.27(4H,brs), 9.82(4H,brs)

実施例 2 5



20 実施例 2 4 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - [2 - ({ 2 - [(2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エ
チル) アミノ] エチル } アミノ) エトキシ] ベンズアミジン塩酸塩

IR(KBr) cm^{-1} : 3312, 3097, 1662, 1609

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.20-3.80(10H,m), 4.44(4H,brs), 7.24(4H,d,J=8.4Hz),
25 7.90(2H,d,J=8.4Hz), 9.11(4H,brs), 9.32(4H,brs), 9.98(2H,brs)

実施例 2 6



実施例 24 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- [4- ({ 2- [(4- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プチル) アミノ] エチル } アミノ) ブトキシ] ベンズアミジン塩酸塩

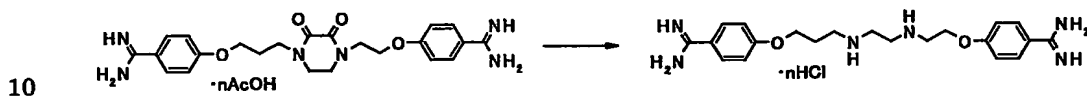
5 IR(KBr)cm⁻¹: 3320, 3164, 2717, 1676, 1609

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.84(8H, brs), 3.02(4H, brs), 3.30-3.40(4H, m),

4.13(4H, brs), 7.17(4H, d, J=8.5Hz), 7.87(4H, d, J=8.5Hz), 9.04(4H, brs),

9.27(4H, brs), 9.68(3H, brs)

実施例 27



実施例 24 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- [3- ({ 2- [(2- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) アミノ] エチル } アミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

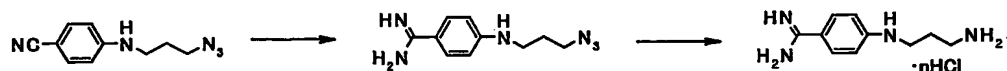
IR(KBr)cm⁻¹: 3335, 3124, 2772, 1671, 1609

15 ¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.20(2H, brs), 3.14(2H, brs), 3.30-3.60(6H, brm),

4.26(2H, brs), 4.46(2H, brs), 7.17(2H, d, J=7.8Hz), 7.25(4H, d, J=7.1Hz), 7.80-

8.00(4H, brm), 9.19(4H, brs), 9.30-9.50(4H, brm), 10.05(4H, brs)

実施例 28



20 実施例 4 ~ 5 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4- [(3-アミノプロピル) アミノ] ベンズアミジン塩酸塩

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.84-1.91(2H, m), 2.84-2.91(2H, m), 3.50-4.00(2H, br),

6.72(2H, d, J=8.8Hz), 7.74(2H, d, J=8.8Hz), 8.28(3H, s), 8.78(2H, s), 8.98(2H, s)

実施例 29

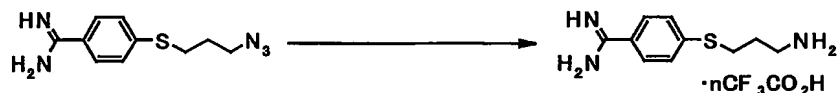


実施例 4 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [(3-アジドプロピル) スルファニル] ベンズアミジン

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.79-1.86(2H,m), 3.07(2H,t,J=7.4Hz), 3.33(1H,s), 3.47(2H,t,J=6.6Hz), 6.73(2H,s), 7.35(2H,d,J=8.4Hz), 7.72(2H,d,J=8.4Hz).

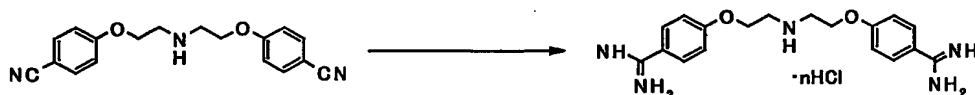
5 実施例 3 0



4 - [(3-アジドプロピル) スルファニル] ベンズアミジン 0.24g をメタノール 4.0mL に溶解し、室温で 1, 3-プロパンジチオール 0.18g およびトリエチルアミン 0.56mL を加え、1 日攪拌した。室温で 1, 3-プロパンジチオール 2.16g を追加し 5 時間攪拌した。反応混合物に水 20mL および酢酸エチル 20mL を加え、水層を分取した。有機層を水 10mL で抽出し、得られた水層を合わせた。水層に 6mol/L 塩酸 20mL を加え、クロロホルムで 3 回洗浄した後、減圧下に濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー〔溶離液; クロロホルム: メタノール: トリフルオロ酢酸 = 2000 : 1000 : 1〕で精製し、淡黄色固形物の 4 - [(3-アミノプロピル) スルファニル] ベンズアミジントリフルオロ酢酸塩 0.10g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.88-1.96(2H,m), 2.80-3.00(2H,m), 3.17(1H,s), 3.21(2H,t,J=7.0Hz), 7.54(2H,d,J=8.8Hz), 7.80(2H,d,J=8.8Hz), 8.10(3H,s), 9.11(2H,s), 9.37(2H,s).

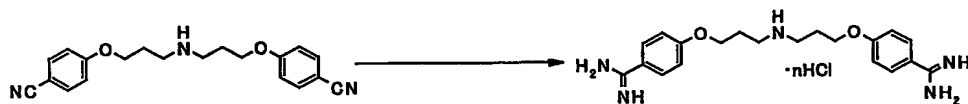
20 実施例 3 1



4 - (2 - {[2 - (4-シアノフェノキシ) エチル] アミノ} エトキシ) ベンゾニトリル 0.60g をエタノール 20mL に溶解後、氷冷下で塩化水素ガスを飽和状態になるまで導入した。室温にて 12 時間静置し、反応終了後、反応溶液を減圧下にて濃縮した。得られた残留物をエタノール 30mL に溶解後、室温にて酢酸アンモニウム 1.20g を加え、加熱還流下、5.5 時間攪拌した。室温まで冷却後、減

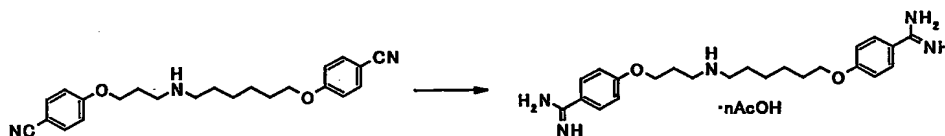
圧下にて溶媒を留去し、塩酸を加えて、再び、溶媒留去後、得られた固形物を、イソプロパノールおよびエタノールの混合溶液で濾取し、淡褐色固形物の 4-〔2-〔(2-〔4-〔アミノ(イミノ)メチル〕フェノキシ〕エチル)アミノ〕エトキシ〕ベンズアミジン塩酸塩 0.31g を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.35-3.55(4H,m), 4.50(4H,t,J=5.0Hz), 7.22(4H,d,J=9.0Hz), 7.93(4H,d,J=9.0Hz), 9.21(3H,s), 9.40(4H,s), 9.88(2H,brs)
実施例 3 2



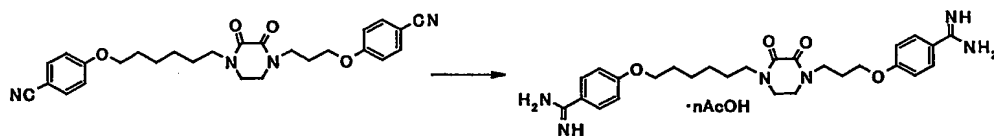
実施例 3 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 10 4-〔3-〔(3-〔4-〔アミノ(イミノ)メチル〕フェノキシ〕プロピル)アミノ〕プロポキシ〕ベンズアミジン塩酸塩
 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.15-2.22(4H,m), 3.00-3.20(4H,m), 4.22(4H,t,J=6.1Hz), 7.16(4H,d,J=9.0Hz), 7.87(4H,d,J=9.3Hz), 9.00(4H,s), 9.29(6H,s)
15 実施例 3 3



実施例 3 1 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 4-〔3-〔(6-〔4-〔アミノ(イミノ)メチル〕フェノキシ〕ヘキシル)アミノ〕プロポキシ〕ベンズアミジン酢酸塩
20 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.40-1.60(4H,m), 1.74-1.87(4H,m), 1.94(6H,s), 2.23-2.30(2H,m), 3.11-3.15(2H,m), 3.31(2H,t,J=7.4Hz), 4.18(2H,t,J=6.2Hz), 4.30(2H,t,J=5.6Hz), 7.16-7.21(4H,m), 7.78-7.82(4H,m)
実施例 3 4



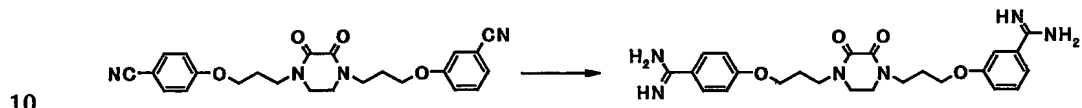
実施例 18～19と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- {3- [4- (6- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} ヘキシル) - 2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン酢

5 酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.26-1.36(2H,m), 1.40-1.60(4H,m), 1.70-1.80(8H,m), 1.90-2.20(2H,m), 3.30-3.45(2H,m), 3.50-3.62(6H,m), 4.07-4.14(4H,m), 7.11-7.14(4H,m), 7.76-7.79(4H,m)

実施例 35

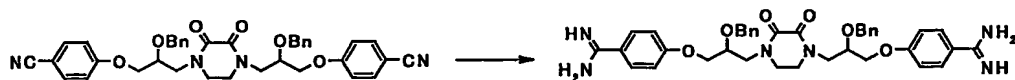


実施例 18～19と同様にしてつぎの化合物を得た。

3- {3- [4- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.90-2.00(4H,m), 3.51-3.57(8H,m), 4.07-4.13(4H,m), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.23-7.26(1H,m), 7.36-7.38(2H,m), 7.49(1H,t,J=8.2Hz), 7.81(2H,d,J=8.8Hz), 9.10-9.60(6H,m).

実施例 36

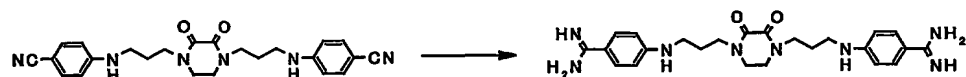


実施例 18～19と同様にしてつぎの化合物を得た。

20 4- [3- {4- [3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} - 2- (ベンジルオキシ) プロピル] - 2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル] - 2- (ベンジルオキシ) プロポキシ} ベンズアミジン

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.48-3.72(6H,m), 4.00-4.08(2H,m), 4.16-4.19(2H,m), 4.24-4.28(2H,m), 4.37(2H,t,J=5.1Hz), 4.59-4.70(4H,m), 7.17(4H,d,J=9.0Hz), 7.23-7.30(10H,m), 7.86(4H,d,J=9.0Hz), 8.80-9.40(6H,m).

実施例 37

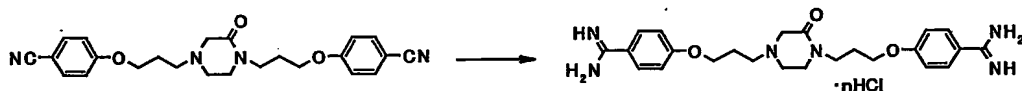


実施例 18～19と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-({3-[4-(3-{4-[アミノ(イミノ)メチル]アニリノ}プロピ
5 ル)-2,3-ジオキソ-1-ピペラジニル]プロピル}アミノ)ベンズアミジ
ン

¹H-NMR(d_6 -DMSO) δ 値: 1.70-1.90(4H,m), 3.11-3.16(4H,m), 3.20-3.50(4H,m),
3.55(4H,s), 6.69(4H,d,J=8.9Hz), 6.93(2H,t,J=5.4Hz), 7.70(4H,d,J=8.9Hz),
8.10-8.90(6H,br)

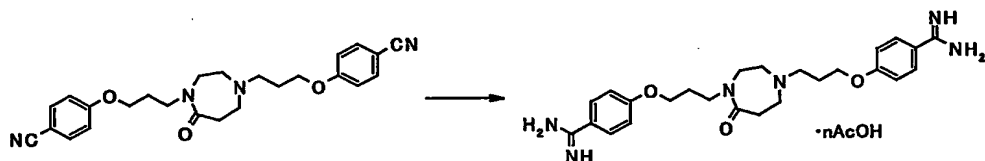
10 実施例 38



実施例 18～19と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-{3-[4-(3-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェノキシ}プロ
ピル)-2-オキソ-1-ピペラジニル]プロポキシ}ベンズアミジン塩酸塩
15 ¹H-NMR(d_6 -DMSO) δ 値: 1.97-2.03(2H,m), 2.20-2.40(2H,m), 3.30-4.00(10H,m),
4.15-4.23(4H,m), 7.15-7.20(4H,m), 7.90-7.94(4H,m), 9.18-9.20(4H,s), 9.38-
9.40(4H,m), 12.38(1H,brs)

実施例 39



20 実施例 18～19と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-{3-[4-(3-{4-[アミノ(イミノ)メチル]フェノキシ}プロ
ピル)-7-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル]プロポキシ}ベンズアミ
ジン酢酸塩

¹H-NMR(D_2O) δ 値: 1.94(6H,s), 2.01-2.11(4H,m), 2.67-2.82(8H,m), 3.58-

3.68(4H,m), 4.18(4H,t,J=5.6Hz), 7.14-7.20(4H,m), 7.80(4H,d,J=8.4Hz)

実施例 4 0

実施例 4 0 - 1



- 5 4-(3-{4-[3-(4-cyanophenoxy)propyl]-1-piperidinyl}propoxy)ベンゾニトリル 4.00g をエタノール 280mL に溶解させ、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込んだ後、室温で 2 日間攪拌した。反応終了後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をエタノール 200mL に懸濁させ、室温で酢酸アンモニウム 7.62g を加えた後、6 時間加熱還流した。室温に冷却した後、
- 10 減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物に水 200mL とクロロホルム 100mL を加え、5.0mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え pH13 に調整した。析出物を濾取し、析出物の洗液が中性になるまで水で洗浄し、白色固形物の 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)methyl]phenoxy}propyl)-1-piperidinyl]propoxy}ベンズアミジン 4.04g を得た。
- 15 ¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.70-2.00(4H,m), 2.10-2.70(12H,m), 4.03(4H,t,J=6.2Hz), 6.00-6.80(6H,brs), 6.92(4H,t,J=8.7Hz), 7.71(4H,t,J=8.7Hz)

実施例 4 0 - 2

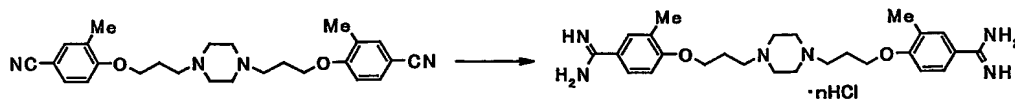


- 20 4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)methyl]phenoxy}propyl)-1-piperidinyl]propoxy}ベンズアミジン 0.25g をエタノール 5.0mL に懸濁させ、この懸濁液に 2.0mol/L の塩化水素エタノール溶液 1.5mL を加えた。この懸濁液に水 3.0mL を加え溶解させた。減圧下で溶媒を留去した後、残留物をエタノールでろ取し、4-{3-[4-(3-{4-[amino(imino)methyl]phenoxy}propyl)-1-piperidinyl]propoxy}ベンズアミジン塩酸塩 0.25g を得た。
- 25

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.10-2.30(4H,m), 3.10-3.90(14H,m), 4.10-4.30(4H,m),

7.17(4H,d,J=8.8Hz), 7.86(4H,d,J=8.8Hz), 8.99(4H,s), 9.24(4H,s)

実施例 4 1



実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

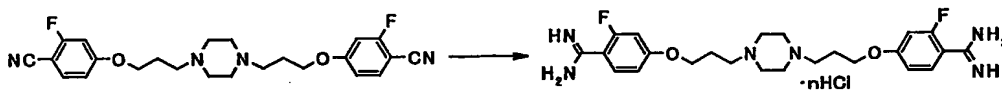
- 5 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] - 2 - メチルフェ
ノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - 3 - メチルベンズアミ
ジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.40(10H,m), 3.00-4.00(12H,m),

4.22(4H,t,J=5.6Hz), 7.17(2H,d,J=8.3Hz), 7.70-7.80(4H,m), 9.06(4H,s),

- 10 9.24(4H,s), 12.10-12.80(2H,br)

実施例 4 2



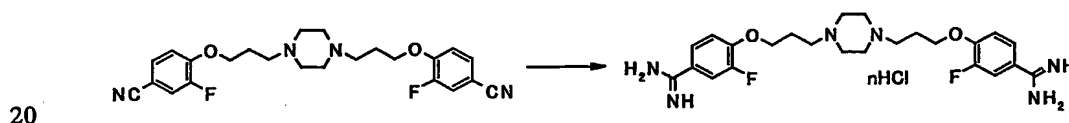
実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 15 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] - 3 - フルオロフ
ェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - 2 - フルオロベンズ
アミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.16-2.30(4H,m), 3.35(4H,t,J=7.7Hz),

3.58(8H,brs), 4.00-4.40(4H,m), 6.99-7.09(4H,m), 7.66(2H,t,J=8.5Hz)

実施例 4 3



20

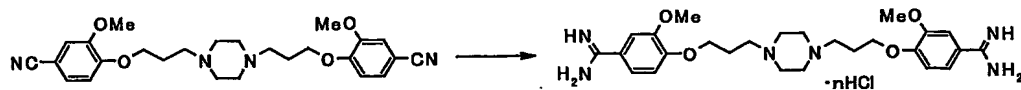
実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] - 2 - フルオロフ
ェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - 3 - フルオロベンズ
アミジン塩酸塩

- 25 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.41-2.47(4H,m), 3.63(4H,t,J=7.4Hz), 3.65-4.00(8H,m),

4.40(4H,t,J=5.4Hz), 7.32-7.36(2H,m), 7.65-7.68(4H,m)

実施例 4 4



実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

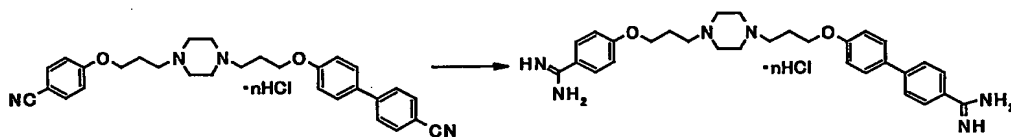
- 5 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] - 2 - メトキシフェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - 3 - メトキシベンズアミジン塩酸塩

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.10-2.40(4H,m), 3.10-4.00(14H,m), 3.88(6H,s),

4.20(4H,t,J=5.9Hz), 7.20(2H,d,J=8.3Hz), 7.51(2H,s), 7.51-7.53(2H,m),

- 10 9.01(4H,s), 9.29(4H,s).

実施例 4 5



実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 4' - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } [1, 1' - ビフェニル] - 4 - アミジン塩酸塩

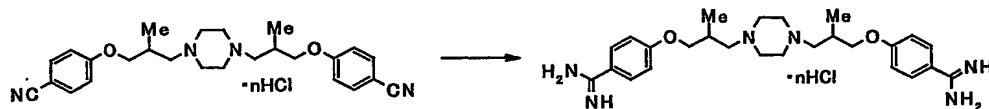
¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.20-2.30(4H,m), 3.20-3.90(14H,m),

4.17(2H,t,J=5.8Hz), 4.23(2H,t,J=5.8Hz), 7.11(2H,d,J=8.8Hz),

7.18(2H,d,J=9.2Hz), 7.77(2H,d,J=8.8Hz), 7.89-7.97(6H,m), 9.16(2H,s), 9.31-

- 20 9.33(4H,m), 9.49(2H,s)

実施例 4 6



実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

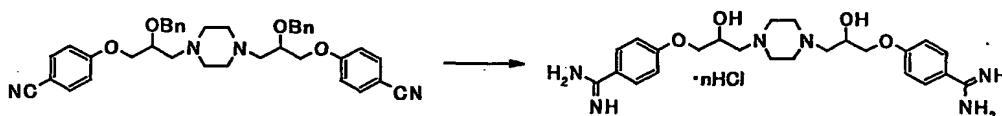
4- { 3- [4- (3- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } - 2-
-メチルプロピル) - 1-ピペラジニル] - 2-メチルプロポキシ } ベンズアミ
ジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.20(6H,d,J=6.8Hz), 2.66-2.70(2H,m), 3.31-3.36(2H,m),

5 3.47-3.52(2H,m), 3.55-4.00(8H,m), 4.09-4.13(2H,m), 4.21-4.25(2H,m),

7.19(4H,d,J=8.8Hz), 7.81(4H,J=8.8Hz)

実施例 4 7

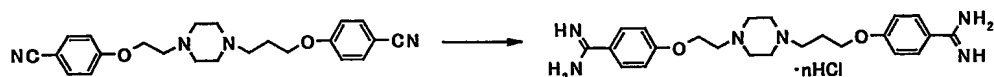


4- (2- (ベンジルオキシ) - 3- { 4- [2- (ベンジルオキシ) - 3-
10 (4-シアノフェノキシ) プロピル] - 1-ピペラジニル } プロポキシ) ベンゾ
ニトリル 1.00g にエタノール 70mL を加え、氷冷下、塩化水素ガスを飽和状態に
なるまで導入し、室温で 18 時間攪拌した。エタノール 20mL 追加し、氷冷下に
て再度塩化水素ガスを飽和状態になるまで導入し、室温で 20 時間攪拌した。反
応混合物を減圧下にて濃縮し、淡黄色固形物 1.35g を得た。得られた固形物 1.24g
15 をエタノール 120mL に懸濁させ、室温で酢酸アンモニウム 2.20g を加え、加熱
還流下、4 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、減圧下にて濃縮し、得
られた残留物をメタノールに溶解させ、2mol/L 塩化水素エタノール溶液を加えた。
減圧下に溶媒を留去後、得られた黄色固形物をシリカゲルクロマトグラフィー

[YMC-GEL, ODS-AM120-S50, 溶離液 ; 10% アセトニトリル水溶液] で精製し無
20 色油状物を得た。得られた油状物に 6mol/L 塩酸 15mL を加え、85~90℃ で 7 時
間攪拌した。反応混合物を減圧下にて濃縮し、得られた固形物をイソプロパノール
にて濾取し、白色固形物の 4- { 3- [4- (3- { 4- [アミノ (イミノ)
メチル] フェノキシ } - 2-ヒドロキシプロピル) - 1-ピペラジニル] - 2-
ヒドロキシプロポキシ } ベンズアミジン塩酸塩 0.42g を得た。

25 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 3.50-3.70(4H,m), 3.80-4.00(8H,m), 4.21-4.31(4H,m), 4.55-
4.65(2H,m), 7.10-7.30(4H,m), 7.70-7.90(4H,m)

実施例 4 8

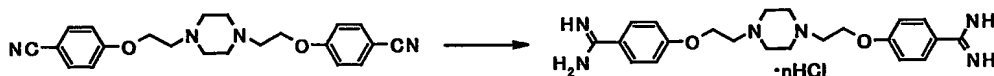


実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 3 - [4 - (2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } ベンズアミジン塩酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.20-2.30(2H,brm), 3.20-3.90(14H,m), 4.22(2H,t,J=6.0Hz), 4.53(2H,brs), 7.16-7.25(4H,m), 7.87-7.92(4H,m), 9.10(2H,s), 9.13(2H,s), 9.30(2H,s), 9.32(2H,s)

実施例 49



- 10 実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 2 - [4 - (2 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } エチル) - 1 - ピペラジニル] エトキシ } ベンズアミジン塩酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 3.20-3.90(14H,m), 4.40-4.60(4H,m), 7.23(4H,d,J=8.8Hz), 7.89(4H,d,J=8.8Hz), 9.06(4H,s), 9.29(4H,s)

- 15 実施例 50



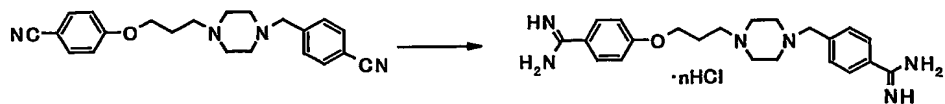
実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - ({ (E) - 4 - [4 - ((E) - 4 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } - 2 - ブテニル) - 1 - ピペラジニル] - 2 - ブテニル } オキシ) ベンズアミジン塩酸塩

- 20

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$: 3.10-4.00(14H,m), 4.76(4H,d,J=4.4Hz), 5.94-6.03(2H,m), 6.10-6.30(2H,m), 7.19(4H,d,J=9.0Hz), 7.87(4H,d,J=9.0Hz), 9.04(4H,s), 9.27(4H,s)

実施例 51

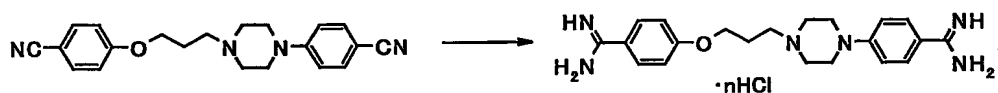


実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- [3- (4- {4- [アミノ (イミノ) メチル] ベンジル} -1-ピペラジニル) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.30(2H,m), 3.10-4.90(16H,m), 7.46(2H,d,J=8.8Hz), 7.91(2H,d,J=8.8Hz), 7.90-8.10(4H,m), 9.14(2H,s), 9.33(2H,s), 9.42(2H,s), 9.58(2H,s).

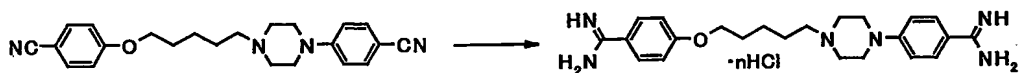
実施例 52



- 10 実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。
4- [4- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペラジニル] ベンズアミジン塩酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.20-2.40(2H,m), 3.00-3.50(8H,m), 3.50-3.70(2H,m), 4.10-4.20(2H,m), 4.22(2H,t,J=6.6Hz), 7.16-7.20(4H,m), 7.82(2H,d,J=8.9Hz), 7.86(2H,d,J=8.9Hz), 8.77(2H,s), 8.93(2H,s), 9.09(2H,s), 9.22(2H,s).

実施例 53

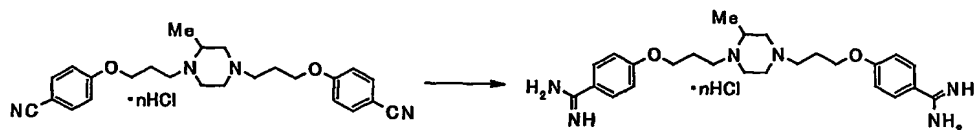


実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 20 4- [4- (5- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} ペンチル) -1-ピペラジニル] ベンズアミジン塩酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.42-1.54(2H,m), 1.74-1.90(4H,m), 3.00-3.20(4H,m), 3.20-3.50(4H,m), 3.50-3.70(2H,m), 4.06-4.16(4H,m), 7.16(2H,d,J=9.1Hz), 7.17(2H,d,J=9.1Hz), 7.82(2H,d,J=9.1Hz), 7.85(2H,d,J=9.1Hz), 8.85(2H,s), 8.99(2H,s), 9.11(2H,s), 9.24(2H,s)

25 実施例 54



実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- { 3- [4- (3- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) - 2-メチル-1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン塩酸塩

5 $^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.20-2.50(4H,m), 3.33-3.60(5H,m), 3.72-4.04(6H,m), 4.20-
4.40(4H,m), 7.17-7.20(4H,m), 7.86(4H,d,J=8.4Hz)

実施例 55



実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

10 4- { 3- [4- (3- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) - 1, 4-ジアゼパン-1-イル] プロポキシ} ベンズアミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.40(6H,m), 3.20-4.00(14H,m),
4.21(4H,t,J=5.9Hz), 7.17(4H,d,J=8.8Hz), 7.86(4H,d,J=8.8Hz), 8.96(4H,s),
9.23(4H,s)

15 実施例 56



実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- { 2- [1- (3- { 4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) - 4-ピペリジニル] エトキシ} ベンズアミジン塩酸塩

20 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.60-1.80(3H,m), 1.80-2.00(2H,m), 2.10-2.30(2H,m),
2.80-3.00(2H,m), 3.10-3.40(5H,m), 3.40-3.60(2H,m), 4.10-4.21(4H,m),
7.16(4H,d,J=8.8Hz), 7.85(2H,d,J=8.8Hz), 7.86(2H,d,J=8.8Hz), 8.99-
9.00(4H,m), 9.24-9.25(4H,m)

実施例 57

147



実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3 - {3 - [(3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) アミノ] - 1 - ピロリジニル} プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.70(6H,m), 3.00-4.10(10H,m), 4.21-4.26(4H,m),
7.18(4H,d,J=8.8Hz), 7.86(4H,d,J=8.8Hz), 8.96(4H,brs), 9.24(4H,brs), 9.80-
10.02(2H,br)

実施例 58



- 10 実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3 - {[1 - (3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) - 4 - ピペリジニル] アミノ} プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.00-2.40(8H,m), 2.90-3.70(10H,m), 4.10-4.30(4H,m),
7.16(2H,d,J=8.8Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.88(4H,d,J=8.8Hz), 9.05(4H,s),
15 9.28(4H,s), 9.60-9.80(2H,m)

実施例 59

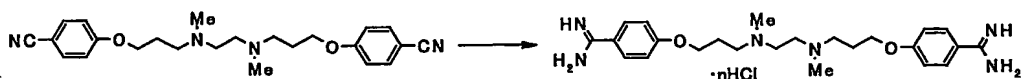


実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 4 - {3 - [(1 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] ベンジル} - 4 - ピペリ
20 ジニル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミジン塩酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.00-2.40(6H,m), 2.90-3.70(7H,m),
4.22(2H,t,J=6.1Hz), 4.30-4.50(2H,m), 7.16(2H,d,J=8.7Hz), 7.80-8.00(1H,m),
7.87(2H,d,J=8.7Hz), 7.90(2H,d,J=8.7Hz), 7.95(2H,d,J=8.7Hz), 9.03(2H,s),
9.20-9.40(4H,m), 9.40-9.80(4H,m)

- 25 実施例 60



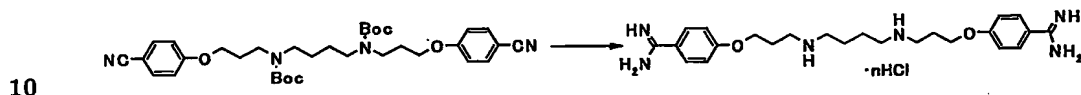
実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- {3- [{2- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) (メチル) アミノ] エチル} (メチル) アミノ] プロポキシ} ベンズアミ

5 ジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.30(4H,m), 2.85(6H,s), 3.20-3.90(8H,m),
4.22(4H,t,J=6.0Hz), 7.17(4H,d,J=9.0Hz), 7.91(4H,d,J=9.0Hz), 9.17(4H,s),
9.37(4H,s), 11.7(2H,brs)

実施例 6 1

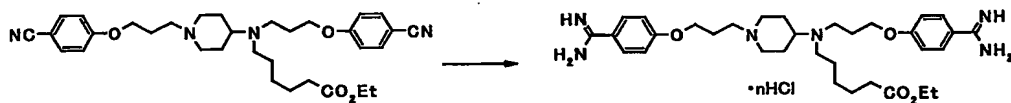


実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4- [3- ((4- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] プチル) アミノ) プロポキシ} ベンズアミジン塩酸塩

15 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.60-1.80(4H,m), 2.10-2.30(4H,m), 2.80-3.20(8H,m),
4.22(4H,t,J=6.1Hz), 7.17(4H,d,J=9.0Hz), 7.86(4H,d,J=9.0Hz), 8.97(4H,s),
9.00-9.60(2H,br), 9.25(6H,s).

実施例 6 2



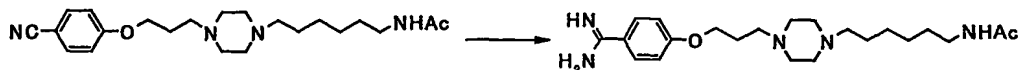
実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

20 6- {(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) [1- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 4-ピペリジニル] アミノ} ヘキサ酸エチル塩酸塩

25 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.18(3H,t,J=7.1Hz), 1.25-1.40(2H,m), 1.45-
1.65(2H,m), 1.70-1.90(2H,m), 2.10-2.40(10H,m), 3.00-3.90(11H,m),
4.06(2H,q,J=7.1Hz), 4.10-4.30(4H,m), 7.16-7.21(4H,m), 7.86(4H,d,J=8.8Hz),

8.94(4H,s), 9.23(4H,s), 11.05(1H,s), 11.20(1H,s).

実施例 6 3

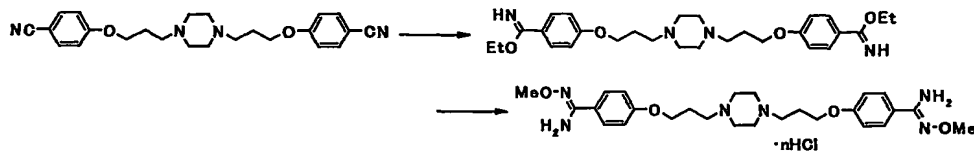


実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

- 5 N- { 6 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] ヘキシル } アセトアミド

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.25-1.42(4H,m), 1.44-1.54(4H,m), 1.90-2.10(2H,m), 1.97(3H,s), 2.10-2.80(15H,m), 3.21-3.26(2H,m), 4.05(2H,t,J=6.3Hz), 5.30-5.50(1H,brs), 6.92(2H,d,J=8.7Hz), 7.55(2H,d,J=8.7Hz)

10 実施例 6 4

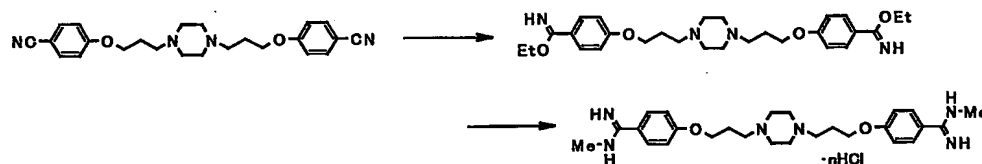


- 4 - (3 - { 4 - [3 - (4 - シアノフェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニル } プロポキシ) ベンゾニトリル 0.81g をクロロホルム 20mL に溶解し、エタノール 180mL を加え、氷冷下、塩化水素ガスを吹き込んだ。室温で 24 時間反応させた後、減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物およびメトキシアミン塩酸塩 0.84g をエタノール 30mL に懸濁させ、氷冷下、トリエチルアミン 4.2mL を加え、5 時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去し、得られた残留物にクロロホルム 30mL および 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 30mL を加え有機層を分取した。分取した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下で濃縮し、得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール=20:1] で精製し、淡褐色固形物 0.59g を得た。そのうち、0.50g をクロロホルム 10mL に溶解した後、2mol/L 塩化水素エタノール溶液 2mL を加えた。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をエタノールで濾取し、白色固形物の 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (メトキシイミノ) メチル] フェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - N' - メトキシベンズアミジン塩酸塩 0.51g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.20-2.40(4H,m), 3.25-4.00(14H,m), 3.86(6H,s),
4.21(4H,t,J=6.0Hz), 7.15(4H,d,J=9.0Hz), 7.82(4H,d,J=9.0Hz), 8.75-
9.50(4H,br), 12.00-13.00(2H,br)

実施例 6 5

5

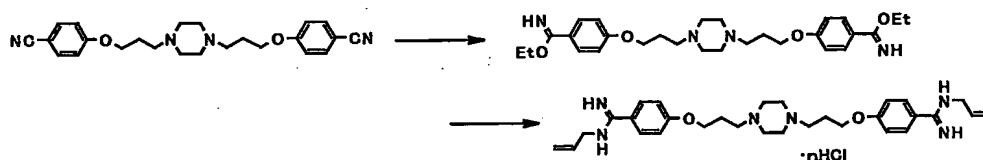


実施例 6 4 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [イミノ (メチルアミノ) メチル] フェノキシ }
プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - N-メチルベンズアミジン塩酸
塩

10 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.20-2.30(4H,m), 3.00(6H,s), 3.30-3.40(4H,m),
3.90-4.00(8H,m), 4.19(4H,t,J=6.0Hz), 7.16(4H,d,J=9.2Hz), 7.75(4H,d,J=9.2Hz)

実施例 6 6



実施例 6 4 と同様にしてつぎの化合物を得た。

15 N-アリル-4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [(アリルアミノ) (イミノ) メチル]
フェノキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } ベンズアミジン塩酸
塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.20-2.30(4H,m), 3.30-4.00(14H,m), 4.00-4.30(8H,m),
5.23-5.33(4H,m), 5.89-5.98(2H,m), 7.16(4H,d,J=8.2Hz), 7.85(4H,d,J=8.2Hz),

20 9.07(2H,s), 9.55(2H,s), 10.05(2H,s)

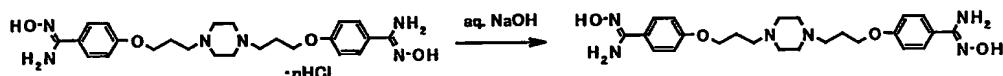
実施例 6 7



ヒドロキシルアミン塩酸塩 2.06g および 4 - { 3 - { 4 - [3 - (4 - シアノ
フェノキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニル } プロポキシ) ベンゾニトリル 0.60g
に水 5.9mL およびエタノール 23.7mL を加え、トリエチルアミン 4.14mL を加え
1 時間加熱還流した。室温に冷却した後、析出物を濾取し、2mol/L 塩酸およびエ
5 タノールを加え溶解した。減圧下で溶媒を留去し得られた残留物をシリカゲルクロ
マトグラフィー [YMC-GEL, ODS-AM120-S50, 溶離液; 水] で精製し、白色固
形物の 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] フェ
ノキシ) プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} - N' - ヒドロキシベン
ンズアミジン塩酸塩 0.44g を得た。

10 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.20-2.30(4H,m), 3.30-3.50(4H,m), 3.50-
3.90(8H,m), 4.20(4H,t,J=5.6Hz), 7.18(4H,d,J=9.2Hz), 7.71(4H,d,J=9.2Hz).

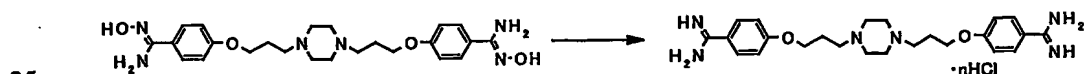
実施例 6 8



4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] フェ
15 キシ) プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} - N' - ヒドロキシベンズ
アミジン塩酸塩 0.54g を水 20mL に溶解させた後、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶
液で pH12 に調整した。析出物を濾取し、析出物を水およびエタノールで洗浄し、
白色固形物の 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチ
ル] フェノキシ) プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} - N' - ヒドロ
20 キシベンズアミジン 0.42g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.80-2.00(4H,m), 2.20-2.80(12H,m),
4.02(4H,t,J=6.3Hz), 5.71(4H,s), 6.91(4H,d,J=8.7Hz), 7.59(4H,d,J=8.7Hz),
9.45(2H,s).

実施例 6 9



25

4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (ヒドロキシイミノ) メチル] フェ
キシ) プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} - N' - ヒドロキシベンズ

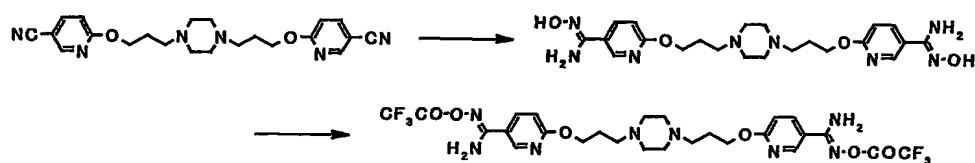
アミジン 0.12g を酢酸 2.0mL に溶解させ、室温で無水酢酸 0.08mL を加え、1 時間攪拌した。1 時間後、5 % パラジウム-炭素 0.08g を加え、水素雰囲気下、室温常圧で 1.5 時間攪拌した。反応終了後、触媒を濾去し、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物をメタノールに溶解させ、2.6mol/L 塩化水素エタノール溶液 3mL を加えた後、減圧下に溶媒を留去した。得られた残留物にイソプロパノールを加え、析出物を濾取し、淡褐色固形物の 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミ

5 (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン塩酸塩 0.11g を得た。

この化合物の物性データは実施例 40 - 2 で得られた化合物のデータと一致した。

10

実施例 70



6 - [3 - (4 - { 3 - [(5 - シアノ - 2 - ピリジニル) オキシ] プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ] ニコチノニトリル 0.30g をエタノール 7.4mL に懸濁させ、トリエチルアミン 0.21mL、ヒドロキシルアミン塩酸塩 0.10g を順次加え、2 時間加熱還流した。反応液にヒドロキシルアミン塩酸塩 0.01g、トリエチルアミン 0.02mL を順次加え、3.5 時間加熱還流した。冷却後、固形物を濾取し、エタノール 10mL で洗浄する事により、淡褐色固形物 0.25g を得た。得られた淡褐色固形物 0.20g をトリフルオロ酢酸 2.0mL に溶解し、トリフルオロ酢酸無水物 0.15mL を加え 0.7 時間攪拌した。反応液にトリフルオロ酢酸無水物 0.15mL を追加し、1.3 時間攪拌した。反応液にトリエチルアミン 0.29mL およびトリフルオロ酢酸無水物 1.5mL を加え 62.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、得られた残留物に水 10mL、飽和重曹水 10mL、酢酸エチル 20mL を加え有機層を分取した。分取した有機層を飽和食重曹水 10mL で 2 回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液 ; n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 1] で精製

15

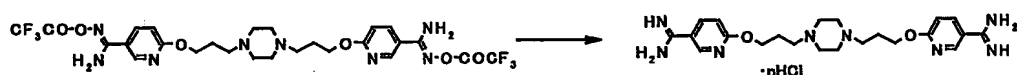
20

25

し、白色固形物の (6 - { 3 - [4 - (3 - { [5 - (アミノ { [(2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) オキシ] イミノ } メチル) - 2 - ピリジニル] オキシ } プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ } - 3 - ピリジニル) { [(2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) オキシ] イミノ } メチルアミン 0.14g を得た。

5 IR(KBr)cm⁻¹: 1610

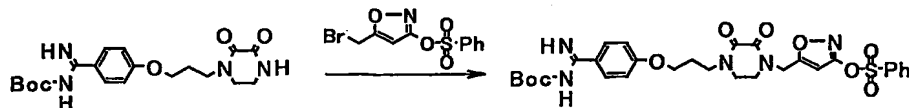
実施例 7 1



(6 - { 3 - [4 - (3 - { [5 - (アミノ { [(2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) オキシ] イミノ } メチル) - 2 - ピリジニル] オキシ } プロピル) - 1 -
 10 ピペラジニル] プロポキシ } - 3 - ピリジニル) { [(2, 2, 2 - トリフルオロアセチル) オキシ] イミノ } メチルアミン 0.13g をメタノール 5.0mL、酢酸エチル 2.0mL、トリフルオロ酢酸 0.12mL に溶解させ、5 %パラジウム-炭素 26mg を加え、水素雰囲気下、室温常圧で、7.5 時間攪拌した。反応液にメタノール 50mL
 15 を加えて濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残留物に 2mol/L 塩化水素メタノール溶液 5mL を加え減圧下に濃縮した後にエタノール 5mL を加え、溶媒を減圧下留去する。得られた残留物にエタノールを加え濾取する事により、白色固形物の 6 - (3 - { 4 - [3 - ({ 5 - [アミノ (イミノ) メチル] - 2 - ピリジニル } オキシ) プロピル] - 1 - ピペラジニル } プロポキシ) - 3 - ピリジンカルボキシイミダミド塩酸塩 0.12g を得た。

20 ¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.20-2.30(4H,m), 3.20-3.60(8H,m), 3.70-3.91(4H,br), 4.45(4H,t,J=6.0Hz), 7.06(2H,d,J=8.8Hz), 8.19(2H,dd,J=2.6,8.8Hz), 8.73(2H,d,J=2.6Hz), 9.22(4H,s), 9.50(4H,s), 11.80-12.60(2H,br)

実施例 7 2



25 実施例 1 1.と同様にして、つぎの化合物を得た。

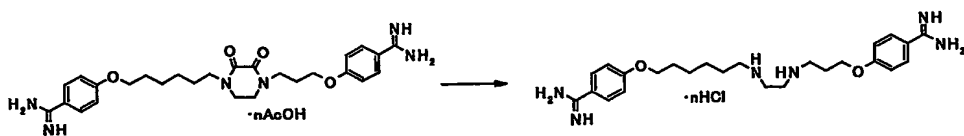
5 - { [4 - (3 - { 4 - [[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] (イミノ)

メチル] フェノキシ} プロピル) - 2, 3-ジオキソ-1-ピペラジニル] メチル
 ル} - 3-イソオキサゾリル=ベンゼンスルホナート

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 1.57(11H,s), 2.10-2.20(2H,m), 3.50-3.70(6H,m),
 4.07(2H,t,J=5.7Hz), 4.69(2H,s), 6.30(1H,s), 6.88(2H,d,J=8.8Hz), 7.50-

5 7.70(2H,m), 7.70-7.80(1H,m), 7.83(2H,d,J=8.8Hz), 7.90-8.00(2H,m)

実施例 7 3



実施例 2 4 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [3 - ({ 2 - [(6 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } ヘ
 10 キシル) アミノ] エチル } アミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.35-1.50(4H,m), 1.64-1.80(4H,m), 2.10-2.30(2H,m),
 2.87-2.90(2H,m), 3.07-3.20(2H,m), 3.27-3.50(4H,m), 4.10(2H,t,J=5.6Hz), 4.20-
 4.30(2H,m), 7.13-7.21(4H,m), 7.83-7.93(4H,m), 9.00-9.20(4H,m), 9.20-
 9.40(4H,m), 9.50-10.00(4H,m)

15 実施例 7 4



実施例 2 4 と同様にして、つぎの化合物を得た。

3 - [3 - ({ 2 - [(3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プ
 ロピル) アミノ] エチル } アミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

20 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 2.10-2.30(4H,m), 3.10-3.20(4H,m), 3.30-3.50(4H,m),
 4.20-4.30(4H,m), 7.18(2H,d,J=8.2Hz), 7.32(1H,d,J=7.6Hz),
 7.45(1H,d,J=7.6Hz), 7.49(1H,s), 7.54(1H,t,J=7.6Hz), 7.89(2H,d,J=8.2Hz),
 9.12(2H,s), 9.32(4H,s), 9.50(2H,s), 9.60-10.20(4H,m)

実施例 7 5

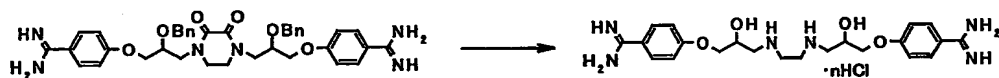


実施例 24 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - {[3 - ({2 - [(3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] アニリノ} プロピル) アミノ] エチル} アミノ) プロピル] アミノ} ベンズアミジン塩酸塩

- 5 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.90-2.00(4H,m), 3.00-3.10(4H,m), 3.27(4H,t,J=6.8Hz), 3.34(4H,brs), 3.50-3.90(2H,br), 6.72(4H,d,J=8.9Hz), 6.80-7.20(2H,br), 7.69(4H,d,J=8.9Hz), 8.62(4H,s), 8.89(4H,s), 9.75(4H,brs).

実施例 7 6

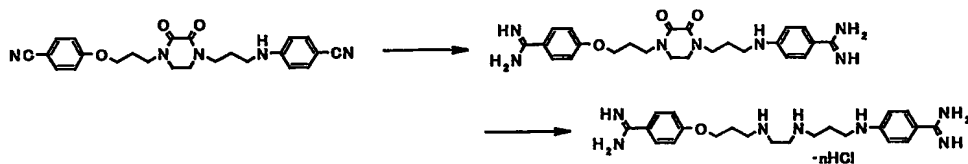


- 10 実施例 24 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - [3 - ({2 - [(3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} - 2-ヒドロキシプロピル) アミノ] エチル} アミノ) - 2-ヒドロキシプロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩

- $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 3.00-3.20(2H,m), 3.20-3.40(2H,m), 3.40-3.50(4H,m), 4.00-4.20(4H,m), 4.20-4.40(2H,m), 7.10-7.30(4H,m), 7.80-8.00(4H,m)

実施例 7 7



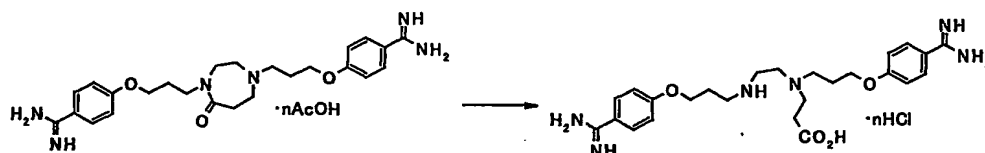
実施例 18 および実施例 24 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 20 4 - {[3 - ({2 - [(3 - {4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] エチル} アミノ) プロピル] アミノ} ベンズアミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.90-2.00(2H,m), 2.10-2.30(2H,m), 3.00-3.20(4H,m), 3.24-3.30(2H,m), 3.36(4H,s), 4.25(2H,t,J=6.0Hz), 6.73(2H,d,J=8.4Hz), 7.18(2H,d,J=8.8Hz), 7.71(2H,d,J=8.4Hz),

7.89(2H,d,J=8.8Hz)

実施例 7 8



実施例 2 4 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 5 N- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -N-
 {2- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ]
 エチル} -β-アラニン塩酸塩

¹H-NMR(D₂O) δ 値: 2.30-2.47(4H,m), 3.04-3.12(2H,m), 3.43-3.52(2H,m), 3.59-
 3.87(8H,m), 4.25-4.35(4H,m), 7.15-7.23(4H,m), 7.74-7.81(4H,m)

10 実施例 7 9

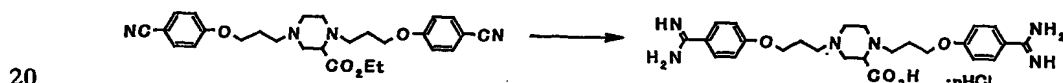


実施例 2 4 と同様にして、つぎの化合物を得た。

- 6 - {(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) [1-
 (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -4-ピペリ
 ジニル] アミノ} ヘキサノ酸塩酸塩

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.20-1.40(2H,m), 1.45-1.70(2H,m), 1.70-1.90(2H,m),
 2.10-2.40(10H,m), 3.00-3.80(13H,m), 4.10-4.30(4H,m), 7.10-7.30(4H,m),
 7.85(4H,d,J=8.8Hz), 8.89(4H,s), 9.21(4H,s).

実施例 8 0



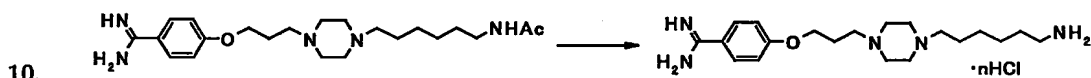
20

- 1, 4-ビス [3- (4-シアノフェノキシ) プロピル] -2-ピペラジニカル
 ボン酸エチル 0.54g をエタノール 11.3mL に懸濁させ、氷冷下、塩化水素ガス
 を吹き込んだ。室温で 13.5 時間反応させた後、減圧下で溶媒を留去した。得られ
 た残留物をエタノール 11.3mL に溶解させ、酢酸アンモニウム 0.78g を加え、2
 25 時間加熱還流した。室温に冷却した後、不溶物を濾去し、濾液を減圧下にて濃縮

し、得られた残留物を 2mol/L 塩酸 22.6mL に溶解させ 4 時間加熱還流、6mol/L 塩酸 11.3mL 追加し 2 時間加熱還流した後、室温に冷却し減圧下で溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー [YMC-GEL, ODS-AM120-S50, 溶離液; 水] で精製し、白色固形物の 1, 4-ビス (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -2-ピペラジニカルボン酸塩 0.29g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 2.19-2.30(4H, m), 3.10-3.30(6H, m), 3.37-3.50(2H, m), 3.50-3.85(3H, m), 4.26(4H, t, J=5.6Hz), 7.15-7.18(4H, m), 7.76-7.80(4H, m).

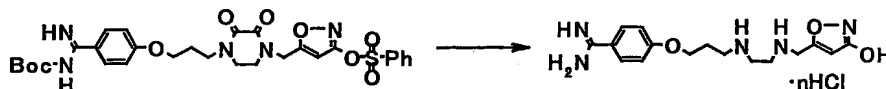
実施例 8 1



N- {6- [4- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペラジニル] ヘキシル} アセトアミド 0.59g を 6mol/L 塩酸 20mL に溶解させ、5 時間加熱還流した。室温に冷却した後、減圧下で溶媒を留去した。得られた固形物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー [YMC-GEL, ODS-AM120-S50, 溶離液; 水] で精製し、白色固形物の 4- {3- [4- (6-アミノヘキシル) -1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン塩酸塩 0.33g を得た。

15 $^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.20-1.40(4H, m), 1.50-1.80(4H, m), 2.10-2.30(2H, m), 2.70-2.90(2H, m), 3.00-3.90(12H, m), 4.20(2H, t, J=5.9Hz), 7.17(2H, d, J=8.3Hz), 7.84(2H, d, J=8.3Hz)

実施例 8 2



5- {[4- (3- {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -2, 3-ジオキソー1-ピペラジニル] メチル}-3-イソオキサゾリル=ベンゼンスルホナート 0.14g に 6mol/L 塩酸 5.6mL を加え、50 分加熱還流した。室温に冷却後、減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物にエタノールを加え、析出物を濾取し、白色固形物の 4- {3- [(2- {[(3

ーヒドロキシ-5-イソオキサゾリル) メチル] アミノ} エチル) アミノ] プロ
ポキシ} ベンズアミジン塩酸塩 0.06g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D})$ δ 値: 2.05-2.20(2H,m), 3.15(2H,t,J=7.2Hz),
3.36(4H,s), 4.22(2H,t,J=6.0Hz), 4.38(2H,s), 6.34(1H,s), 7.17(2H,d,J=9.0Hz),
5 7.84(2H,d,J=9.0Hz)

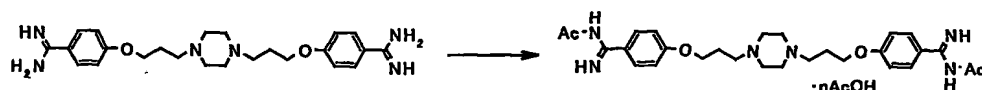
実施例 8 3



4- [3- ((2- [(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) アミノ] エチル) アミノ) プロポキシ] ベンズアミジン塩酸塩 0.55g を
10 ジメチルスルホキシド 10mL に懸濁させ、室温でトリエチルアミン 0.66g および
無水酢酸 0.22g を加え、同温にて 5.5 時間攪拌した。反応溶液に水およびクロロ
ホルムを加え、水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性にし、水層を分取した。水
層を塩化水素エタノール溶液で酸性にした後、減圧下で濃縮した。得られた残留
物をシリカゲルクロマトグラフィー [YMC-GEL, ODS-AM120-S50, 溶離液; 5 %
15 アセトニトリル水溶液] にて精製し、無色アモルファスの N- {2- [アセチル
(3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) アミノ] エチ
ル} -N- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) ア
セトアミド塩酸塩 0.30g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.90-2.10(10H,m), 3.30-3.50(8H,m), 4.00-4.20(4H,m),
20 7.12-7.18(4H,m), 7.84-7.87(4H,m), 9.02(4H,s), 9.25(4H,s)

実施例 8 4



4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
ピル) -1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン 0.31g をジメチルスル
25 ホキシド 2.0mL に懸濁させ、室温で無水酢酸 0.26mL を加え、4 時間攪拌した。
析出物を濾取し、ジメチルスルホキシド、エタノールで洗浄し、白色固形物の N

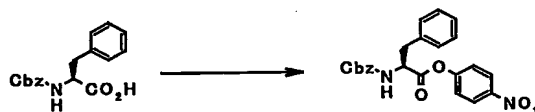
－ [(4－ {3－ [4－ (3－ {4－ [(アセチルアミノ) (イミノ) メチル] フェ
ノキシ} プロピル) － 1－ピペラジニル] プロポキシ} フェニル) (イミノ) メチ
ル] アセトアミド酢酸塩 0.21g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO}+\text{D}_2\text{O})$ δ 値: 1.80-2.00(4H,m), 2.07(12H,s), 2.30-2.50(12H,m),

5 4.07(4H,t,J=6.3Hz), 7.02(4H,d,J=8.8Hz), 7.71(4H,d,J=8.8Hz)

実施例 8 5

実施例 8 5－1

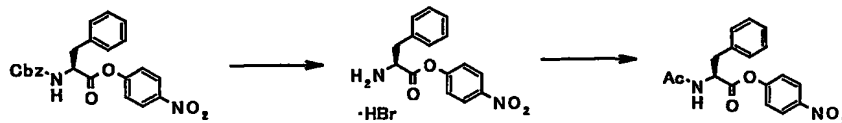


N－ベンジルオキシカルボニル－（S）－フェニルアラニン 5.99g および 4－
10 ニトロフェノール 3.34g をクロロホルム 50mL に溶解させ、25℃以下で N,N’－
ジシクロヘキシルカルボジイミド 4.54g のクロロホルム 10mL 溶液を滴下し、室
温で 4 時間攪拌した。析出物を濾去し、濾液を減圧下に濃縮した。得られた残留
物に酢酸エチル 50mL を加え不溶物を濾去した後、1mol/L 水酸化ナトリウム水
溶液で 3 回、飽和食塩水で 1 回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥
15 後、減圧下に濃縮し、得られた残留物にイソプロパノールを加え、析出物を濾取
し、淡黄色固形物の N－ベンジルオキシカルボニル－（S）－フェニルアラニン
＝4－ニトロフェニルエステル 3.69g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 3.20-3.30(2H,m), 4.86-4.91(1H,m), 5.13(2H,s),

5.27(1H,d,J=7.6Hz), 7.10-7.38(12H,m), 8.24(2H,d,J=8.8Hz)

20 実施例 8 5－2



N－ベンジルオキシカルボニル－（S）－フェニルアラニン＝4－ニトロフェ
ニルエステル 3.36g に室温で 30% 臭化水素－酢酸溶液 16.0mL を加え、4 時間攪
拌した。反応液にジエチルエーテル 40mL を加え、析出物を濾取し、白色固形物

25 の N－（S）－フェニルアラニン＝4－ニトロフェニルエステル臭化水素酸塩

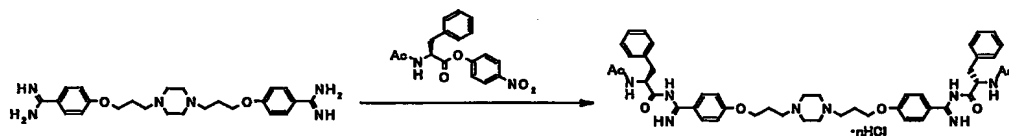
2.72gを得た。N-(S)-フェニルアラニン=4-ニトロフェニルエステル臭
 化水素酸塩 1.47g を N,N-ジメチルホルムアミド 5.0mL に溶解し、氷冷下無水酢
 酸 0.40mL およびトリエチルアミン 0.62mL を順次滴下し、室温で 0.5 時間攪拌
 5 した。反応液にクロロホルム 30mL および 2mol/L 塩酸を加え、有機層を分取し
 た。分取した有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシ
 ウムで乾燥後、減圧下にて濃縮した。白色固形物の N-アセチル-(S)-フェ
 ニルアラニン=4-ニトロフェニルエステル 1.23g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ 値: 2.05(3H,s), 3.23(1H,dd,J=6.6,14.0Hz),

3.29(1H,dd,J=6.6,14.0Hz), 5.07(1H,dt,J=7.3,6.6Hz), 5.95(1H,d,J=7.3Hz),

10 7.13-7.23(4H,m), 7.32-7.40(3H,m), 8.23-8.27(2H,m)

実施例 85-3

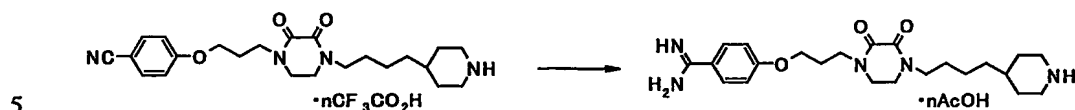


4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロ
 ピル) -1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン 0.35g を N,N-ジメチル
 15 ホルムアミド 4.0mL に懸濁させ、室温で N-アセチル-(S)-フェニルアラニ
 ン=4-ニトロフェニルエステル 0.58g を加え、12 時間攪拌した。反応混合物に
 酢酸エチルおよび水を加え、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で pH12 に調整した
 後、有機層を分取した。分取した有機層を 5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液およ
 び飽和食塩水で洗浄後、減圧下にて濃縮した。得られた残留物をイソプロパノー
 20 ル 10mL に溶解し、炭酸ガスを吹き込んだ。析出物を濾取し、淡黄色固形物 0.30g
 を得た。そのうち 0.25g をエタノール 5mL に溶解し、室温で 2.5mol/L の塩化水
 素エタノール溶液を 0.50mL 加えた後、減圧下に濃縮し、淡黄色固形物の (2S)
 -2-(アセチルアミノ)-N-[(4-{3-[4-(3-{4-[[[(2S)
 -2-(アセチルアミノ)-3-フェニルプロパノイル] アミノ} (イミノ) メチ
 25 ル] フェノキシ} プロピル)-1-ピペラジニル] プロポキシ} フェニル) (イミ
 ノ) メチル]-3-フェニルプロパナミド塩酸塩 0.27g を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.85(6H,s), 2.20-2.30(4H,m),

2.95(2H,dd,J=9.6,13.7Hz), 3.20(2H,dd,J=5.5,13.7Hz), 3.25-3.90(12H,m), 4.20-4.30(4H,m), 4.80-5.00(2H,m), 7.18-7.40(14H,m), 7.23(4H,d,J=8.5Hz), 8.68(2H,d,J=5.4Hz), 10.87(2H,brs), 11.30-11.70(2H,br), 12.00-12.80(2H,br)

実施例 8 6



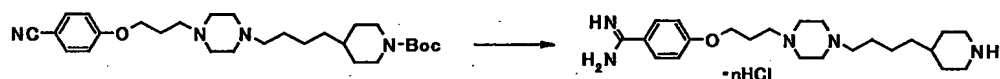
実施例 18~19 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(3-{2,3-ジオキソ-4-[4-(4-ピペリジニル)ブチル]-1-ピペラジニル}プロポキシ)ベンズアミジン酢酸塩

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.05-1.13(2H,m), 1.15-1.44(5H,m), 1.35(1H,brs),

10 1.44-1.51(2H,m), 1.60-1.70(2H,m), 1.79(3H,s), 1.96-2.04(2H,m), 2.50-2.60(2H,m), 2.95-3.70(15H,m), 4.10(2H,t,J=6.0Hz), 7.12(2H,d,J=8.8Hz), 7.80(2H,d,J=8.8Hz)

実施例 8 7



15 実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4-(3-{4-[4-(4-ピペリジニル)ブチル]-1-ピペラジニル}プロポキシ)ベンズアミジン塩酸塩

¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 1.20-1.40(6H,m), 1.51(1H,brs), 1.64-1.84(4H,m),

2.20-2.30(2H,m), 2.72-2.88(2H,m), 3.00-3.90(16H,m), 4.18-4.23(2H,m),
20 7.17(2H,d,J=8.7Hz), 7.88(2H,d,J=8.7Hz), 8.81(1H,s), 8.96-9.14(3H,m), 9.29(2H,s)

実施例 8 8



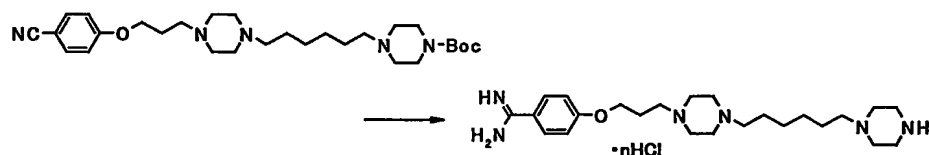
実施例 40 と同様にしてつぎの化合物を得た。

25 4-(3-{4-[4-(1-メチル-4-ピペリジニル)ブチル]-1-ピペラジニル}プロポキシ)ベンズアミジン塩酸塩

ペラジニル} プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.21-1.45(7H,m), 1.66-1.84(4H,m), 2.20-2.29(2H,m),
2.67(3H,d,J=4.8Hz), 2.80-2.92(2H,m), 3.00-3.20(2H,m), 3.20-3.90(15H,m),
4.22(2H,t,J=6.4Hz), 7.17(2H,d,J=8.8Hz), 7.89(2H,d,J=8.8Hz), 9.12(2H,s),
5 9.32(2H,s)

実施例 8 9



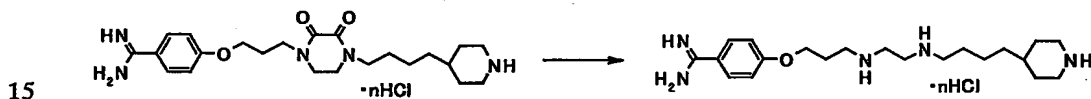
実施例 4 0 と同様にしてつぎの化合物を得た。

4 - (3 - { 4 - [6 - (1 - ピペラジニル) ヘキシル] - 1 - ピペラジニル }

10 プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.26-1.42(4H,m), 1.62-1.82(4H,m), 2.14-2.30(2H,m),
2.80-4.10(25H,m), 4.14-4.26(2H,m), 7.17(2H,d,J=9.0Hz), 7.86(2H,d,J=9.0Hz),
8.95(2H,s), 9.23(2H,s), 9.50-9.90(2H,m).

実施例 9 0

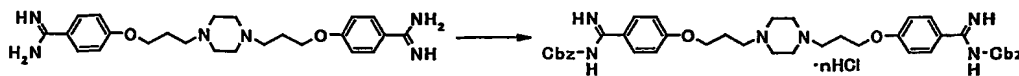


実施例 1 1 と同様にして、つぎの化合物を得た。

4 - { 3 - [(2 - { [4 - (4 - ピペリジニル) プチル] アミノ } エチル) ア
ミノ] プロポキシ) ベンズアミジン塩酸塩

$^1\text{H-NMR}(\text{d}_6\text{-DMSO})$ δ 値: 1.24-1.35(6H,m), 1.50-1.80(5H,m), 2.12-2.23(2H,m),
20 2.70-3.00(4H,m), 3.00-3.80(8H,m), 4.10-4.30(2H,br), 7.18(2H,d,J=7.4Hz),
7.88(2H,d,J=7.4Hz), 8.70-8.90(1H,m), 8.90-9.20(3H,m), 9.30(2H,s), 9.40-
10.20(4H,m)

実施例 9 1



25 4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ } プロ

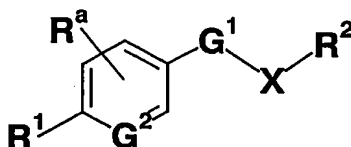
- ビル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジン 0.44g をジメチルスルホキシド 5.0mL に懸濁させ、室温で 4 - ニトロフェニル炭酸ベンジル 0.66g を加え、27 時間攪拌した。反応溶液にクロロホルム 20mL、水 50mL および 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4mL を加え、有機層を分取した。水層をクロロホルム 20mL で 2 回抽出した。得られた有機層をあわせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた固形物を酢酸エチルを用いて濾取した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー [溶離液; クロロホルム: メタノール=20:1] で精製し、固形物 0.43g を得た。得られた固形物 0.24g にクロロホルムおよびエタノールを加え溶解させ、室温で 2.2mol/L 塩化水素エタノール溶液 1mL を加えた後、減圧下に濃縮した。得られた固形物をジエチルエーテルで濾取した後メタノールに溶解させた。その溶液にイソプロパノールを加え、析出物を濾取し、白色固形物の (4 - { 3 - [4 - (3 - { 4 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) - 1 - ピペラジニル] プロポキシ} フェニル) (イミノ) メチルカルバミド酸ベンジル 0.25g を得た。
- ¹H-NMR(d₆-DMSO) δ 値: 2.22-2.32(4H,m), 3.20-3.90(12H,m), 4.23(4H,t,J=6.0Hz), 5.36(4H,s), 7.16(4H,d,J=8.8Hz), 7.36-7.54(10H,m), 7.86(4H,d,J=8.8Hz), 10.40(2H,s), 11.20-11.60(2H,br), 12.20-12.80(2H,br)

産業上の利用可能性

- 一般式 [1] で表される新規なアリアルアミジン誘導体またはその塩は、強い抗真菌活性を有し、ヒトおよび動物の真菌性疾患の予防、治療に有用である。

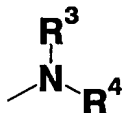
請求の範囲

1. 一般式



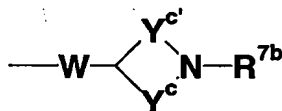
- 「式中、Xは、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を；
 5 G¹は、酸素原子、硫黄原子またはイミノ基を；G²は、炭素原子または窒素原子
 を；R^aは、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよいアルキル、
 シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を；R¹は、保護
 または置換されていてもよいアミノ基を；R²は、

(1) 式

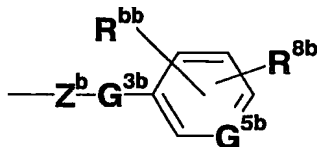


10

「式中、R³は、水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいシクロアルキ
 ルもしくはアルケニル基または式



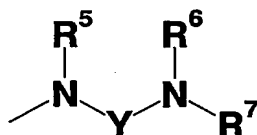
- 「式中、Wは、置換されていてもよい低級アルキレン基または結合手を；Y^cは、
 15 置換されていてもよいC₂-₄低級アルキレン基を；Y^{c'}は、置換されていても
 よいC₁-₄低級アルキレン基を；R^{7b}は、水素原子、アミノ保護基または置換さ
 れていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル基または式



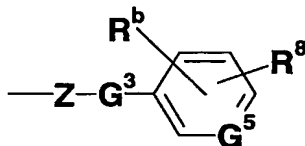
- 「式中、Z^bは、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を；
 20 G^{3b}は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基または結合手を；G^{5b}は、炭素原子ま
 たは窒素原子を；R^{bb}は、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよ

いアルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を；
 R^{8b} は、 G^{3b} の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合する保護または置換
 5 されているてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」を； R^4 は、水素
 原子、アミノ保護基または置換されているてもよいアルキル、シクロアルキルまた
 はアルケニル基を示す。」、

(2) 式

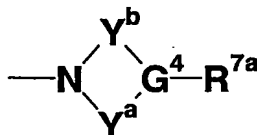


「式中、Yは、置換されているてもよい C_{2-6} 低級アルキレンまたは C_{3-6} アルケ
 ニレン基を； R^5 および R^6 は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置
 10 換されているてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を； R^7 は、
 水素原子、アミノ保護基または置換されているてもよいアルキル、シクロアルキル、
 アルケニル基または式



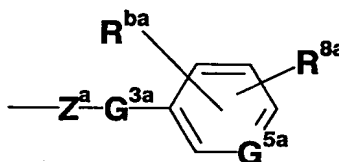
「式中、Zは、置換されているてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を；
 15 G^3 は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基または結合手を； G^5 は、炭素原子または
 窒素原子を； R^b は、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されているてもよいア
 ルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を； R^8
 は、 G^3 の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合する保護または置換されて
 いるてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」、または、

20 (3) 式



「式中、 Y^a は、置換されているてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Y^b は、置換
 されているてもよい C_{1-4} 低級アルキレン基を； G^4 は、炭素原子または窒素原子

- を； R^{7a} は、シアノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、スルホ基、ホスホリル基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいカルバモイル基、保護されていてもよいヒドロキシカルバモイル基、保護されていてもよいアミノスルホニル基、保護されていてもよい環状アミノ基、
- 5 保護されていてもよい低級アルキルアミノ基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルキリデン基、メルカプト基、アミジノフェニルアリールオキシ基、アリールオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルバモイル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、低級アルキルアミノスルホニル基、
- 10 カルボキシル低級アルケニル基、ヒドロキシ複素環式基、低級アルキル複素環式基、低級アルコキシ低級アルコキシ基および低級アルコキシイミノ基から選ばれる1つ以上の基で置換されているアルキル基、置換されていてもよいフェニル、シクロアルキルもしくはアルケニル基または式



- 15 「式中、 Z^a は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基を； G^{3a} は、酸素原子、硫黄原子、イミノ基または結合手を； G^{5a} は、炭素原子または窒素原子を； R^{ba} は、水素原子、ハロゲン原子ならびに置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルおよびアルコキシ基から選ばれる一つ以上の基を； R^{8a} は、 G^{3a} の結合部位に対してパラまたはメタ位で結合する保護または置換されていてもよいアミジノ基を示す。」を示す。」で表されるアリールアミジン誘導体またはその塩（ただし、 G^1 がイミノ基の場合、 X は、置換されていてもよい C_3 、低級アルキレン基または置換されていてもよいアルケニレン基を意味する）。
2. G^1 が、酸素原子； G^2 が、炭素原子； R^a が、水素原子およびハロゲン原子
- 25 から選ばれる1つ以上の基である請求項1記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

3. R^a が、水素原子である請求項1または2記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

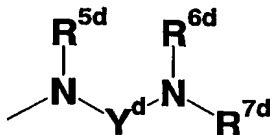
4. R^2 が、

(1) 式



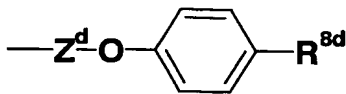
「式中、 R^{3c} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキルまたはアルケニル基を； R^{4c} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」

(2) 式



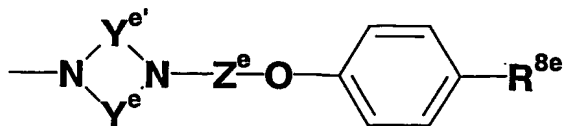
「式中、 Y^d は、置換されていてもよい C_{2-6} 低級アルキレンまたは C_{3-6} アルケニレン基を； R^{5d} および R^{6d} は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を； R^{7d} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、

アルケニル基または式、



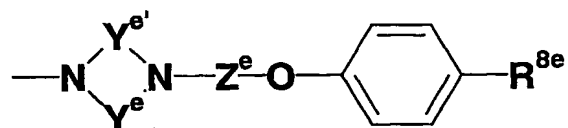
「式中、 Z^d は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8d} は、保護または置換されていてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」、または、

(3) 式



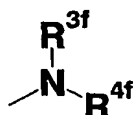
「式中、 Y^e および $Y^{e'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^e は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8e} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である請求項1～3記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

- 5 5. X が、置換されていてもよい低級アルキレン基、 R^2 が、式



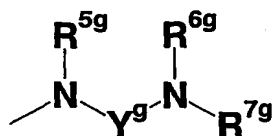
- 「式中、 Y^e および $Y^{e'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^e は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8e} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である請求項1～4記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

6. X が、置換されていてもよい低級アルキレン基； R^3 が、水素原子； R^2 が、
(1) 式

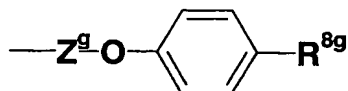


- 「式中、 R^{3f} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいシクロアルキルまたはアルケニル基を； R^{4f} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を示す。」

- (2) 式

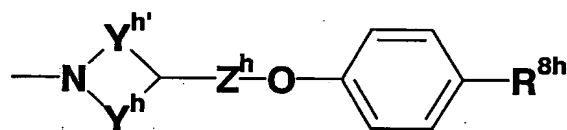


- 「式中、 Y^g は、置換されていてもよい C_{2-6} 低級アルキレンまたは C_{3-6} アルケニレン基を； R^{5g} および R^{6g} は、同一または異なって水素原子、アミノ保護基、置換されていてもよいアルキル、シクロアルキルまたはアルケニル基を； R^{7g} は、水素原子、アミノ保護基または置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル基または式、



「式中、 Z^g は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8g} は、保護または置換されていてもよいアミノ基を示す。」で表される基を示す。」、または、

5 (3) 式

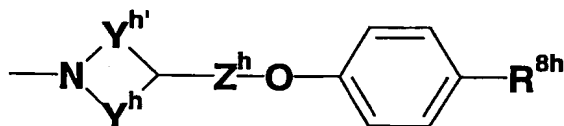


「式中、 Y^h および $Y^{h'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^h は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8h} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」

10

である請求項1～3記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

7. R^2 が、式



「式中、 Y^h および $Y^{h'}$ は、同一または異なって置換されていてもよい C_{2-4} 低級アルキレン基を； Z^h は、置換されていてもよい低級アルキレンまたはアルケニレン基、 R^{8h} は、保護または置換されていてもよいアミノ基で表される基を示す。」である請求項1～3または6記載のアリールアミジン誘導体またはその塩。

15

8. 4- {3- [4- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -1-ピペラジニル] プロポキシ} ベンズアミジンまたはその塩。

20

9. 4- {2- [1- (3- {4- [アミノ (イミノ) メチル] フェノキシ} プロピル) -4-ピペリジニル] エトキシ} ベンズアミジンまたはその塩。

10. 請求項1～9記載のいずれかの項に記載の化合物またはその塩を有効成分とする抗真菌剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/02506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C257/18, C07D241/08, A61K31/155, 31/197, A61K31/198,
31/495, 31/445, 31/551, A61P31/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C257/18, C07D241/08, A61K31/155, 31/197, A61K31/198,
31/495, 31/445, 31/551, A61P31/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	TIDWELL, R.R. et al., Analogs of 1,5-bis(4-amidinophenoxy) pentane (pentamidine) in the treatment of experimental <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.33, No.4 (1990), pages 1252 to 1257	1-10
A	GB 868552 A (The Wellcome Foundation Ltd.), 17 May, 1961 (17.05.61), (Family: none)	1-10

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
08 May, 2003 (08.05.03)

Date of mailing of the international search report
27 May, 2003 (27.05.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C257/18, C07D241/08, A61K31/155, 31/197,
A61K31/198, 31/495, 31/445, 31/551, A61P31/10

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C257/18, C07D241/08, A61K31/155, 31/197,
A61K31/198, 31/495, 31/445, 31/551, A61P31/10

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	TIDWELL, R. R. et al., Analogs of 1,5-bis(4-amidinophenoxy) pentane (pentamidine) in the treatment of experimental <i>Pneumocystis carinii</i> pneumonia, Journal of Medicinal Chemistry, Vol.33, No.4 (1990) p.1252-p.1257	1-10
A	GB 868552 A (The Wellcome Foundation Limited) 1961.05.17 (ファミリーなし)	1-10

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.05.03

国際調査報告の発送日

27.05.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎



4H

9357

電話番号

03-3581-1101 内線 3443